TITRES

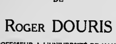
ET

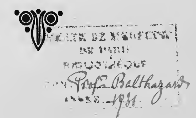
TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

ROGER DOURIS

PROFESSEUR A L'UNIVERSITÉ DE NANCY
CHARGÉ DE COURS DE CHIMIE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE PHARMACIE





NANCY
SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
1927

APERÇU GÉNÉRAL

Cet aperçu général donnera, semble-t-il, une idée plus exacte de l'ensemble de mes travaux et de leur enchaînement, en adoptant, dans leur exposé, un ordre un peu différent de celui suivi plus loin pour leur analyse.

Je dois signaler cependant tout d'abord que, de bonne heure, j'ai été enclin à l'étude des sciences en général; c'est ainsi que pût m'être attribué, en 1906, par la Faculté de pharmacie de Paris, le prix de la fondation Laillet (Zoologie).

Par la suite, je me suis attaché à des travaux portant spécialement sur les différentes branches des sciences chimiques et biologiques que voici :

I. Chimie organique;
II. Chimie de guerre;
III. Chimie biologique;
IV. Chimie thérapeutique et toxicologique.

I. - TRAVAUX DE CHIMIE ORGANIQUE

Au cours de mon internat en pharmacie des hôpitaux de Paris, je me sentis attiré surtout par l'intérêt considérable qu'offrent les recherches de chimie organique. Mon séjour de trois années auprès de M. le professeur DELÉPINE, à l'hôpital Broca, a eu une heureuse influence sur mon orientation dans ce sens. Pendant ma préparation à la licence, j'abordais déjà deux petits problèmes: l'un touchant l'action de l'iode sur le tanin; l'autre la constitution de l'iodoéthylate de thiosinnamine ou tiodine.

C'est encore à la même époque que je signalais avec A. WIRTH un curieux mode de production de l'acide cyanhydrique. Le tanin et les substances voisines, soumises à l'action de l'acide nitrique, engendrent de notables proportions d'acide prussique, pouvant atteindre 2 à 3 % du tanin employé, si on opère en présence d'azotate d'argent, qui capte l'acide cyanhydrique au fur et à mesure de sa formation. Si on augmente la quantité d'acide nitrique, l'acide cyanhydrique est remplacé par l'acide oxalique.

Peu après, toujours sous l'habile et affectueuse direction de M. DELÉPINE, j'abordais un sujet difficile, pénible et laborieux. Mes principales recherches de chimie organique ont trait, en effet, aux aldéhydes éthyléniques: elles ont fait l'objet de ma Thèse de doctorat ès-sciences physiques ainsi que de plusieurs publications parues dans les Comptes rendus de l'Académie des Sciences et dans le Bulletin de la Société chimique. Ces aldéhydes présentent le plus grand intérêt. Malheureusement, par suite de leur instabilité, leur étude est hérissée de difficultés continuelles.

Si ces corps en effet n'ont pas fait l'objet de nombreuses études approfondies, cela tient, d'une part, à leur obtention laborieuse, et, d'autre part, à leurs propriétés organoleptiques qui en rendent l'emploi très pénible. Qu'il me suffise de dire à ce sujet que l'un deux, l'acroléine, dont l'odeur âcre est bien connue, puisque ce corps se produit facilement lorsqu'on chauffe un corps gras naturel, devait être employé comme engin d'agressivité des plus efficaces pendant

la guerre, sur la proposition de M. MOUREU, qui avait également apprécié la nocivité de ce produit au cours de la préparation de sa Thèse de doctorat ès-sciences.

Une autre matière première fondamentale étudiée dans ma thèse, l'aldéhyde crotonique, a été également proposée dans le même but par M. HANRIOT.

Ces aldéhydes éthyléniques sont éminemment propres à réagir et, par suite, à être employés comme agents de synthèse. Mais les rendements des opérations dans lesquelles on les introduit sont souvent faibles, sauf quelques rares exceptions, car la production du corps que l'on cherche s'accompagne de condensations énergiques, dues précisément à leur caractère de molécules non saturées. Dans l'étude des produits de condensation de ces composés on constate que les réactions générales, qui permettent souvent la transformation facile des différents groupements, s'accompagnent de réactions secondaires qui empêchent de parvenir aux résultats espérés.

Il est souvent impossible de modifier le groupement fonctionnel en respectant le caractère non saturé, ou de modifier le caractère incomplet sans transformer en même temps la fonction.

En tentant des expériences de ce genre, j'ai montré que l'aldéhyde crotonique pouvait servir avantageusement à la préparation des corps saturés correspondants, au moyen d'une réaction simple, consistant dans la fixation de 2 ou 4 atomes d'hydrogène dans la molécule.

$$CH^3 - CH = CH - CHO + H^2 = CH^3 - CH^2 - CH^2 - CHO$$
$$CH^3 - CH = CH - CHO + H^4 = CH^3 - CH^2 - CH^2 - CH^2OH$$

De même j'ai pu déterminer la transformation des alcools secondaires éthyléniques en cétones saturées. Dans cette réaction, un phénomène complexe se traduit simplement, comme si on avait affaire à une véritable isomérisation, qui résulterait de la migration de deux atomes d'hydrogène empruntés à la fonction alcool secondaire, et qui viendraient se fixer et saturer la fonction éthylénique voisine.

$$R - CHOH - CH = CH - CH^3 \rightarrow R - CO - CH^2 - CH^2 - CH^3$$

Alcool secondaire éthylénique — Cétone saturée

Sans entrer dans le détail des nombreux résultats obtenus dont on trouvera plns loin le compte rendu, je mentionnerai que ce sont

surtout les produits de condensation des aldéhydes, et notamment le produit aldéhydique dimère de l'aldéhyde crotonique découvert par M. Delépine, qui ont donné lieu à de nombreuses recherches. Si celles-ci ont pu être menées à bien, c'est grâce à l'emploi que j'ai fait des nouvelles méthodes de synthèse introduites dans la science par MM. Sabatier et Senderens, d'une part, pour l'hydrogénation catalytique, et par M. Grignard, d'autre part, pour l'emploi des composés organomagnésiens comme agents de synthèse.

Cette méthode d'hydrogénation catalytique donne des résultats d'une belle simplicité pour les corps types (transformation des graisses liquides en corps gras solides). Elle devient d'une application plus délicate lorsqu'on s'adresse à des molécules un peu compliquées. Entre mes mains, elle a donné, soit en présence du nickel, soit avec le noir de platine, des résultats intéressants, et m'a permis d'obtenir plusieurs corps à fonction complexe inconnus jusqu'à ce jour.

En combinant les deux méthodes citées plus haut, je suis arrivé à produire une quarantaine de corps nouveaux, dont la plupart peuvent être groupés en deux séries voisines selon leur saturation. Les formules de ces corps dérivent de noyaux oxygénés que j'ai désignés sous le nom d'oxypentène et d'oxypentane

CH
CH^2 CH
CH^2 CH^2
O

Oxypentène 2

CH^2
CH^2 CH^2
CH^2 CH^2
O

Oxypentane

comparables au furfurane et au tétrahydrofurfurane.

CH — CH
CH CH
O

Furfurane
ou oxybutadiène

CH^2 — CH^2
CH^2 CH^2
O

Tétrahydrofurfurane
ou oxybutane

Tout un chapitre nouveau de la chimie organique a ainsi pu être constitué, chapitre d'autant plus intéressant que, si l'on remplace dans la formule de ces corps un atome d'oxygène par un groupement équivalent N - CH^3, on retombe sur des corps du règne végétal tels que les alcaloïdes de la noix d'arec (Areca catechu) et notamment

l'arécaïdine, dont il sera peut-être possible de réaliser la synthèse au moyen des corps en question.

Acide correspond^t à l'aldéhyde dimère de l'aldéhyde crotonique	→	Arécaïdine		Arécoline	←	Ether méthylique de l'acide correspondant à l'aldéhyde
CH; CH^2, CH^2 ; C — CO^2H ; CH^2 ; O		CH; CH^2, CH^2 ; C — CO^2H ; CH^2 ; N — CH^3		CH; CH^2, CH^2 ; C — CO^2CH^3 ; CH^2 ; N — CH^3		CH; CH^2, CH^2 ; C — CO^2CH^3 ; CH^2 ; O

Alcaloïdes de la Noix d'Arec (*Areca catechu*)

Cette relation suffit à montrer tout l'intérêt qui se rattache à ces recherches de chimie pure.

II. - CHIMIE DE GUERRE

Peu de temps après avoir subi avec succès le concours d'agrégation des Facultés de pharmacie, j'ai vu mes recherches interrompues par la guerre. Après une année de séjour au front, j'ai été appelé par M. Delépine pour entrer dans son laboratoire, qui dépendait alors de l'Inspection des études et expériences chimiques de guerre: j'y dirigeais en second les chimistes mis à sa disposition pour la recherche et le contrôle des produits d'agressibilité.

J'ai ainsi collaboré à des travaux d'une grande variété, utiles à la défense nationale, et non publiables. J'ai eu néanmoins l'honneur de voir mon nom associé à celui de mon Maître dans une publication ultérieure sur un travail se rapportant à cette période.

Profondément intoxiqué par les gaz de guerre que j'étudiais, j'ai dû interrompre complètement mes recherches, et être hospitalisé et soigné pendant plusieurs mois à l'Hôpital militaire du Panthéon. Tout en restant dans les cadres de la Section technique des études chimiques de guerre, j'ai été affecté pendant ma convalescence à une œuvre née également de la guerre, l'Institut prophylactique fondé par le Sénateur Emile Chautemps.

III. - CHIMIE BIOLOGIQUE

1° Physiologie et pathologie du sang

C'est au cours de ces nouvelles fonctions que j'ai entrepris des recherches sérologiques sur la syphilis, dont la guerre avait amené la recrudescence. De là l'origine de nombreux travaux sur le sang et le traitement de la syphilis, pour lesquels mes connaissances de chimie organique ont pu être avantageusement utilisées.

L'examen du sang porte soit, le plus souvent, sur le sérum ou sur les globules, soit à la fois sur le sérum et les globules. J'ai étudié ces éléments en vue:

1° Du diagnostic des maladies (syphilis, cancer);
2° Du diagnostic de l'espèce;
3° De l'identification de l'individu.

A. *Recherches sur les sérums syphilitiques.* — On sait que Wassermann a proposé d'appliquer au sérodiagnostic de la syphilis la méthode de Bordet et Gengou: il admettait l'existence dans le sérum syphilitique d'une propriété antagoniste au tréponème, et considérait l'action d'un extrait de foie hérédo-syphilitique, où pullulent les tréponèmes, comme équivalent à celle d'une culture de microbes. Cependant l'interprétation du phénomène soulevait de grosses difficultés: on s'aperçut que la propriété du sérum syphilitique peut être décelée sans l'intervention du tréponème, et que l'on peut remplacer l'extrait de foie hérédo-syphilitique par un extrait de foie normal ou même par un extrait d'un autre organe.

Je me suis attaché à étudier le mécanisme de cette réaction, et j'ai contribué à l'établissement d'une méthode dans laquelle on élimine tous les réactifs provenant d'êtres vivants; réactifs qui ont l'inconvénient d'apporter un coefficient biologique individuel susceptible d'être une cause d'erreur.

A la base de cette nouvelle méthode se trouve un phénomène de précipitation à allure particulière, qui résulte de l'action de l'extrait

d'organes sur le sérum. Cette précipitation se produit à la fois avec le sérum normal et avec le sérum syphilitique, mais la quantité de précipité dépend essentiellement des proportions de réactifs en présence (sérum et extrait d'organes), car le précipité est soluble dans un excès de réactif tel que le sérum. En outre, on constate que la quantité du précipité formé, toutes choses égales d'ailleurs, varie selon que le sérum est normal ou syphilitique. On doit donc, *a priori*, concevoir qu'il existe des conditions telles qu'en leur présence un sérum syphilitique précipite, alors que le sérum normal ne donne lieu à aucune précipitation: c'est ce que l'expérience vérifie, et les méthodes dites de floculation sont basées sur cette observation.

Ce phénomène de précipitation est d'observation courante. Mais, dans le cas des expériences précédentes, le précipité obtenu est très faible, et souvent ne donne lieu qu'à une opalescence accentuée du liquide: aussi, pour mettre en évidence le phénomène, nous avons décrit une expérience curieuse et facilement réalisable. Nous utilisons dans ce but l'action précipitante énergique du sulfocyanate ferrique sur le sérum. La coloration rouge du sulfocyanate ferrique disparaissant au contact des matières organiques du sérum, la zone de précipitation et les zones de non-précipitation apparaissent avec une grande netteté.

De même en ce qui concerne la réaction de Bordet-Wassermann, nous avons pu montrer que la destruction des globules rouges, et la mise en liberté de l'hémoglobine par les réactifs ajoutés dans ce but, dépendait essentiellement de l'absence de précipité au sein du liquide. En présence d'un précipité, la destruction des globules est nulle ou partielle. Ici encore nous avons pu réaliser une expérience simple et très démonstrative, montrant le fonctionnement d'un système hémolytique. Le sérum de porc, par exemple, qui dissout très facilement les globules rouges du mouton, ne peut plus le faire lorsque son action dissolvante s'est exercée au préalable sur un précipité, tel que celui obtenu avec le sulfocyanate ferrique et du sérum humain. Cette expérience rend manifeste le mécanisme de la réaction de Bordet-Wassermann, dans laquelle le degré d'hémolyse permet d'apprécier d'une manière indirecte et très sensible l'intensité de petites floculations produites dans le sérum humain (en collaboration avec A. Vernes).

Il est incontestable que le sérum syphilitique se distingue du sérum

normal par quelques propriétés physico-chimiques. Je me suis préoccupé de rechercher la nature intime de cette différence, et j'ai été amené à étudier le vieillissement des sérums normaux et des sérums syphilitiques, au moyen des méthodes sérologiques précédentes, dont je viens d'exposer le mécanisme.

La comparaison de mes résultats met en évidence une transformation régulière, sous l'influence du temps, des sérums normaux en sérums présentant les caractères des sérums syphilitiques. Si on continue l'expérience en comparant un sérum syphilitique et un sérum normal ayant acquis par vieillissement les caractères d'un sérum syphilitique, on constate encore par les réactions sérologiques une similitude dans leurs propriétés. Si bien qu'on peut dire que le tréponème pâle, microbe de la syphilis, détermine dans le sérum des syphilitiques des modifications analogues à celles que l'influence du temps provoque dans le sérum normal.

Ces recherches, dont on voit l'intérêt théorique, ont aussi des conséquences pratiques importantes : elles montrent que l'âge du sérum est un facteur dont on doit tenir grand compte dans les conditions de réglage de la séro-réaction de la syphilis. J'ai indiqué que ces transformations étaient en relation avec les modifications de l'état colloïdal du sérum sous l'influence du temps. Depuis, A. Lumière a longuement étudié des modifications colloïdales du même genre, et, en généralisant, a abouti à sa théorie du « mûrissement des colloïdes », au moyen de laquelle il explique plusieurs manifestations vitales, telles que la maladie, l'anaphylaxie, la vieillesse et la mort.

En présence des résultats précédents, je devais nécessairement étudier les modifications colloïdales de la suspension d'extrait d'organes employée comme réactif sérologique. J'ai ainsi montré, qu'en modifiant par vieillissement l'état colloïdal du réactif, il était possible de faire donner à la réaction de Bordet-Wassermann un résultat déterminé à l'avance, et que, dans l'union des colloïdes au cours de cette réaction, le rôle physique semblait prédominant. La « codification » de la réaction de Bordet-Wassermann, souhaitée par de nombreux auteurs, pourra être réalisée en précisant et en réglementant surtout la préparation du réactif (antigène ou extrait d'organes).

B. *Recherches sur le sérum cancéreux.* — Un autre problème de grande actualité, le séro-diagnostic du cancer, a également attiré mon attention. Nous avons étudié tout d'abord les réactions proposées dans ce but, et notamment la réaction de Thomas Binetti. On sait que, par elle, il serait possible de distinguer le sérum cancéreux du sérum normal, d'après la rapidité avec laquelle le bleu de méthylène est décoloré dans un mélange de sérum à étudier et d'un extrait de tumeur cancéreuse. Avec MM. MONDAIN et BECK, nous avons pu montrer que le sérum cancéreux frais n'a pas de pouvoir réducteur sur le bleu de méthylène. La réduction, et par suite la décoloration du bleu de méthylène, au cours de cette réaction, est due aux microbes apportés par l'extrait néoplasique employé comme réactif.

Nous nous sommes demandé si, en faisant intervenir à la fois plusieurs propriétés physiques, il ne nous serait pas possible de caractériser le sérum cancéreux. Dans ce but, nous avons institué des expériences de dessiccation des sérums, dans lesquelles interviennent la tension superficielle, la viscosité et la résistance à la déshydratation ; expériences qui nous permettent de déterminer la structure des sérums d'après l'allure des lignes de force produites, et de photographier les résultats obtenus. Ces expériences très délicates, encore inédites, sont en cours de publication, et montrent que l'anarchie cellulaire des tumeurs cancéreuses est peut-être en relation avec une anarchie dans l'action des constituants des humeurs de l'organisme.

D'autres recherches nous ont encore renseigné à ce point de vue. L'équilibre, qui existe entre les matières albuminoïdes et les substances salines, est très stable dans un sérum normal. Il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit de sérums pathologiques. Avec M. GIQUEL, nous avons proposé une méthode simple qui permet de mesurer, photométriquement, le déséquilibre humoral produit par l'eau distillée ajoutée à un sérum.

Il est curieux de constater que des maladies aussi différentes que la syphilis, la tuberculose et le cancer sont caractérisées par un déséquilibre sérique analogue. Les différences d'intensité des floculations observées viennent à l'appui de l'hypothèse d'après laquelle la syphilis et la tuberculose formeraient « le lit du cancer ». Un chiffre élevé, supérieur à 10, dans les conditions expérimentales décrites est en faveur du diagnostic du cancer.

Ces travaux, qui jettent un jour nouveau sur la Sérologie, ont pu être faits grâce aux facilités qui m'ont été accordées à l'hôpital Léopold-Bellan.

C. *Diagnostic de l'espèce.* — On sait qu'il est possible de déterminer l'origine d'un sang au moyen de la méthode dite des sérums précipitants spécifiques. Cette méthode, qui trouve un emploi pratique pour le diagnostic médico-légal des taches de sang, nécessite une technique minutieusement réglée. Avec M. RICARDONI, nous avons étudié la préparation des sérums précipitants, la technique opératoire, les causes d'échec, l'interprétation des résultats. Nous avons fait ressortir l'influence des proportions de sérum et d'antisérum, et montré la grande action du chlorure de sodium sur la formation des précipités qui permettent de donner des conclusions précises.

D. *Identification de l'individu.* — Au moyen des globules rouges de son sang, il est possible de caractériser, dans une certaine mesure, un individu. Cette détermination repose sur les propriétés que possèdent ces globules d'être agglutinés, non seulement par des sérums d'espèces voisines, mais même par certains sérums d'autres individus de même espèce. Cette propriété agglutinante de certains sangs les uns pour les autres est grosse de conséquences dans la pratique de la transfusion sanguine. On pourrait, en effet, croire qu'il suffit à un individu d'être en bonne santé pour que son sang puisse être transfusé : or, il n'en est rien, et l'expérience nous a montré que l'on s'expose à des accidents graves, et qui peuvent même être mortels, si on ne prend pas toutes les précautions nécessaires. Il est indispensable de vérifier au préalable la compatibilité des sangs. A ce sujet, j'ai indiqué une technique très simple, très rapide, qui évite l'opération fastidieuse du lavage des globules, et qui, empêchant toute cause d'erreur dans la lecture des résultats, permet d'affirmer que le sang du donneur peut être injecté au malade que l'on veut traiter.

Cette agglutination des hématies par le sérum sanguin a permis de classer tous les individus en quatre catégories. J'ai eu à plusieurs reprises à m'occuper des groupes sanguins, au sujet de leur influence sur la forme des figures de dessiccation des sérums. J'ai également vérifié l'exactitude des travaux de OTTENBERG sur l'hérédité des

propriétés qui interviennent pour caractériser un groupe sanguin. Ces propriétés suivent les lois de MENDEL sur l'hérédité : il semble que, dans les 4/5e des cas environ, elles permettent de constater l'existence réelle des liens de descendance (discussions de paternité). Je me suis intéressé également aux expériences de LATTES sur le diagnostic individuel des taches de sang.

Toutes ces recherches m'ont amené à écrire un *Traité sur l'examen du sang aux points de vue chimique, biologique, toxicologique et médico-légal*. Cet ouvrage contient des recherches originales inédites, et paraît en outre avoir comblé une lacune et rendre des services à ceux, et ils sont de plus en plus nombreux, qui s'occupent de ce « milieu intérieur », dont l'importance est si grande aux points de vue chimique, physiologique et pathologique.

2° CHIMIE ANALYTIQUE PATHOLOGIQUE

Au cours de mes différentes recherches, j'ai eu l'occasion d'imaginer des appareils nouveaux et d'apporter des perfectionnements à des appareils déjà utilisés pour le laboratoire ou la thérapeutique.

L'importance acquise aujourd'hui par le dosage d'urée dans le sang m'a incité à proposer un modèle *d'uréomètre* destiné à faire rapidement, avec précision, le dosage de l'urée dans de petites quantités de sang.

On sait que le dosage des chlorures dans l'urine peut donner aussi des renseignements précieux chez tous les sujets atteints d'affections rhénales. C'est pourquoi, avec M. le Docteur AGASSE-LAFONT, nous avons proposé un *chlorurimètre*, qui permet d'effectuer le dosage des chlorures d'une manière simple et suffisamment précise au lit du malade, tout en évitant les causes d'erreur qui pourraient résulter de la présence des matières albuminoïdes.

3° CHIMIE DES GRAISSES FÉCALES

On entend sous le nom de graisses fécales les graisses proprement dites et leurs produits de transformation, tels que les acides gras libres et les savons. Il est d'une grande importance de distinguer ces diverses catégories de substances au moyen du microscope de façon à éclairer le diagnostic. Avec le Docteur AGASSE-LAFONT, après

avoir montré ce que peut fournir l'examen direct, nous avons appliqué les différentes méthodes de coloration proposées en histologie végétale ou animale, et nous avons soigneusement étudié les répercussions apportées par la composition des réactifs qui, dans certains cas, amènent la décomposition des savons. Enfin, pour ces derniers, nous avons préconisé l'emploi du sulfate de cuivre dans des conditions particulières. A chaud, les savons alcalins et alcalino-terreux donnent par double décomposition un savon de cuivre vert, tandis que l'excès de sulfate de cuivre bleu s'est déshydraté sous l'action de la chaleur en donnant du sulfate anhydre blanc, qui, sous le microscope, forme des lames incolores ne prêtant pas à confusion. Il est d'ailleurs facile de priver le savon de cuivre vert insoluble du sulfate de cuivre soluble, en lavant la préparation, aussitôt retirée de la plaque chauffante, au moyen d'un jet de pissette.

IV. - CHIMIE THÉRAPEUTIQUE ET TOXICOLOGIQUE

Mes études sur le séro-diagnostic de la syphilis m'ont amené à rechercher le moyen de perfectionner le traitement de cette maladie. J'ai été guidé pour cela par les considérations chimiothérapeutiques suivantes. Les médicaments arsenicaux organiques antisyphilitiques sont des corps aminés, possédant une toxicité propre et une activité thérapeutique qui n'est pas en rapport avec leur teneur en arsenic, mais au contraire en relation avec la présence de fonction aminée dans le molécule. Malheureusement, ces composés déterminent des accidents graves que l'on désigne sous le nom de crises nitritoïdes. Tenant compte d'autre part de ce que le mercure conserve, à l'inverse de l'arsenic, sa spécificité dans la plupart de ses composés, nous avons cherché, avec M. Beytout, à réaliser la synthèse de composés mercuriels aminés. Plusieurs composés nouveaux ont été décrits par nous dans les Comptes rendus de l'Académie des sciences : en particulier le dérivé semihexaméthylèneaminé du cyanure mercurique, qui ne donne pas lieu aux accidents signalés plus haut, et présente des avantages précieux sur le cyanure de mercure, considéré cependant comme le meilleur des sels de mercure en ce qui concerne la thérapeutique antisyphilitique. Le Professeur Attilio Busacca, de Rome, intéressé par nos recherches, a fait de ce composé une belle étude physiologique. Nous même en avons fait une étude toxicologique approfondie, en le comparant au cyanure de mercure, et une étude clinique avec la collaboration de M. le Professeur Spillmann.

A l'heure actuelle, il est bien démontré que l'injection sous-cutanée de petites quantités d'oxygène n'a pas simplement un rôle de suppléance, mais agit par le fait d'une action complexe, à la fois tonicardiaque, antitoxique et sans doute dérivative, comparable jusqu'à un certain point, par l'action de l'oxygène sur les leucocytes, à celle de la révulsion à distance et des abcès de fixation.

Malgré ces avantages, *l'oxygénothérapie sous-cutanée* n'avait pas acquis jusqu'ici, dans la thérapeutique courante, la place qu'elle mérite, en raison de la complexité de l'outillage nécessaire. Avec M. le docteur Agasse-Lafont, nous avons proposé un appareil réunissant le maximum de simplicité, de sécurité et de précision, dans lequel la dose d'oxygène nécessaire pour l'injection est fabriquée extemporanément, par le médecin, au moment même de l'emploi.

V. - TRAVAUX DIDACTIQUES

Au point de vue didactique, j'ai écrit des articles variés sur des questions d'actualités scientifiques. Ma thèse d'agrégation des Facultés de pharmacie « Sur les états isomériques et polymériques des corps composés » est à la fois un travail de bibliographie et un travail original, en ce sens qu'il expose toute la stéréochimie, non pas seulement d'après la considération du carbone asymétrique, mais aussi en envisageant cette question d'un point de vue plus général.

En effet, en considérant le cas d'un atome de carbone asymétrique comme un simple cas particulier, on met en évidence la grande généralité du principe de dissymétrie de PASTEUR, et on explique aisément les cas d'isomérie difficiles, dans lesquels la théorie de LE BEL et VAN'T HOFF se montre insuffisante, puisqu'il est quelquefois impossible de percevoir, dans les formules chimiques correspondantes, un atome de carbone asymétrique.

Enfin, comme la notion de concentration des ions hydrogène joue un rôle très important dans les phénomènes biologiques, j'ai cru utile de faire une revue de cette question, en montrant comment on est arrivé à la notation PH, et comment on peut faire cette détermination.

VI. - ENSEIGNEMENT

Mes travaux ont donc touché, en même temps qu'à la chimie organique, à toute une série de questions biologiques des plus intéressantes.

J'ajouterai que, titulaire d'une chaire depuis huit ans, mes collègues ont bien voulu me désigner pour faire, en outre de mon enseignement magistral, un cours complémentaire de chimie biologique, qui paraît avoir vivement intéressé mon auditoire.

Dans mon cours d'analyse chimique et toxicologique, j'ai toujours enseigné aussi bien l'analyse élémentaire que l'analyse immédiate concernant la recherche et l'isolement des principes constituants de l'organisme végétal ou animal, et logiquement j'ai indiqué la toxicologie des substances au fur et à mesure que je les rencontrais dans l'exposé de l'analyse chimique.

J'ai eu aussi à diriger des étudiants en vue du Doctorat de l'Université (pharmacie). A l'heure actuelle, une dizaine d'élèves ont présenté et soutenu leurs Thèses devant la Faculté de Nancy, et quatre autres sont sur le point d'avoir terminé également leurs travaux.

En terminant, je mentionnerai que j'ai reçu de précieux encouragements, d'une part de la Faculté de Pharmacie, qui m'a gratifié d'une partie importante du prix Gobley; d'autre part de l'Académie des Sciences, qui a bien voulu s'intéresser à mes travaux, en m'accordant à plusieurs reprises des distinctions (prix Montyon des arts insalubres) et le titre de lauréat (prix Mège).

TITRES

GRADES UNIVERSITAIRES

1900. Bachelier de l'enseignement secondaire (lettres - mathématiques).
1908. Pharmacien de 1re classe (Faculté de Pharmacie de Paris).
1908. Licencié ès-sciences physiques (Faculté des Sciences de Paris).
Certificat de chimie biologique.
Certificat de chimie générale.
Certificat de physique générale.
1913. Docteur ès-sciences physiques (Faculté des Sciences de Paris).
1914. Agrégé des Facultés de Pharmacie (chimie et toxicologie).
1919. Professeur à l'Université de Nancy.

FONCTIONS

Elève en pharmacie du Corps de santé militaire, Val-de-Grâce (reçu premier au concours) (1903-1904).
Interne en pharmacie des Hôpitaux de Paris (1904-1908).
Interne en pharmacie des Asiles de la Seine (1909-1913).
Préparateur au Laboratoire de toxicologie de la Préfecture de police (1911-1917).
Préparateur à la Faculté de pharmacie de Paris (1908-1914).
Agrégé près la Faculté de pharmacie de Nancy (1914).
Chargé du cours complémentaire de physique pour l'année 1914-1915 (1) à la Faculté de pharmacie de Nancy.
Chargé du cours complémentaire de chimie biologique pour l'année 1914-1915 (1) à la Faculté de pharmacie de Nancy.
Chargé du cours magistral de chimie analytique et toxicologique à la Faculté de pharmacie de Nancy pour l'année 1917-1918 (1).

(1) Fonctions n'ayant pu être remplies par suite de ma mobilisation.

Chargé du cours magistral de chimie analytique et toxicologique à la Faculté de pharmacie de Nancy pour l'année 1919.
Chargé du cours complémentaire de chimie biologique à la Faculté de pharmacie de Nancy pour les années 1919 à 1927.
Inspecteur des pharmacies du département de Meurthe-et-Moselle (2e circonscription) (1919-1925).
Professeur de toxicologie et analyse chimique à la Faculté de pharmacie de l'Université de Nancy depuis 1919.
Membre du Conseil académique de Nancy (1920-1923).

DÉLÉGATIONS

Président du jury pour les examens de l'Ecole de médecine et de pharmacie de Besançon (1919 et 1925).
Président du jury pour les examens de l'Ecole de médecine et de pharmacie de Reims (1923).
Chef de la délégation de l'Université de Nancy aux Fêtes du VII Centenaire de l'Université de Padova (1922).
Membre du jury du Concours d'agrégation des Facultés de pharmacie (arrêté ministériel du 11 janvier 1926) (1926).

RÉCOMPENSES ET SOCIÉTÉS SAVANTES

Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Paris

1re mention du prix de l'Ecole (1904).
1er prix de l'Ecole (2e année), médaille d'argent (1905).
1er prix de l'Ecole (3e année), médaille d'or (1906).
Prix Laillet (1906).
Prix Gobley (une partie importante du) (1913).

Lauréat des Hôpitaux de Paris

1er prix, médaille d'argent (1906).
1re mention honorable (1907).
Médaille d'argent (1908).
Médaille de bronze de l'Assistance publique (1908).

Récompense et Prix de l'Académie des Sciences

Mention du Prix Montyon des Arts insalubres (1923).
Prix Mège (1925).

Sociétés savantes

Membre de diverses Sociétés savantes (Société chimique de France, 1911, etc.).
Membre du Comité de l'Association des Professeurs des Facultés et Facultés mixtes de médecine et de pharmacie depuis 1923.
Membre corespondant de la Société de pharmacie et de chimie de São-Paulo (S. Paul, Brésil) (1926).
Expert près les tribunaux de Nancy (1922).
Expert près le Tribunal civil de la Seine (1922).

Expositions

Exposant en participation du Laboratoire de toxicologie de la Préfecture de police aux Expositions universelles de Gand (Belgique, 1913) (médaille d'argent).

DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Distinctions honorifiques françaises

Officier d'Académie (1919).
Chevalier du Mérite agricole (1921).
Officier de l'Instruction publique (1925).

Décorations étrangères

Officier de l'Ordre royal de Saint-Sava (Serbie, 1910).

Titre honorifique étranger

Docteur « honoris causa » de l'Université de Padoue (Italie, 1922).

TITRES MILITAIRES
ET FONCTIONS PENDANT LA GUERRE

Pharmacien aide-major de 2e classe de l'ambulance 13, 19e division, 10e corps (4 août 1914 - 10 mars 1915).

Pharmacien aide-major de 1re classe (16 décembre 1914).

Pharmacien de l'hôpital temporaire n° 42, à Berck-Plage, 10e armée (10 mars 1915 - 10 juillet 1915).

Pharmacien-chef du laboratoire de toxicologie au groupe de brancardiers divisionnaires, 70e division d'infanterie, 33e corps d'armée 10 juillet 1915 - 15 octobre 1915).

Chef-adjoint du laboratoire des produits agressifs. (Etablissement central du matériel chimique de guerre. Laboratoire de M. Delépine à l'Ecole supérieure de pharmacie.) (15 octobre 1915 - 10 décembre 1917.)

Pharmacien-major de 2e classe (28 juillet 1916).

Pharmacien-major à l'hôpital militaire du Panthéon (pour ordre).

Détaché au laboratoire de l'Institut prophylactique, 60, boulevard Arago (10 décembre 1917 - 6 janvier 1919).

Pharmacien-major de 2e classe affecté à la 20e région. Affecté pour ordre à l'hôpital militaire Sédillot (6 janvier 1919 - 24 avril 1919).

Pharmacien-major de 1re classe de réserve (7 novembre 1924).

Intoxication par les gaz asphyxiants. Certificat d'origine de blessure (7 juillet 1916).

LISTE CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

ABRÉVIATIONS

C. R. Acad. Sc. = Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences.
Bull. Acad. méd. = Bulletin de l'Académie de Médecine.
C. R. Soc. Biol. = Comptes rendus hebdomadaires des séances de la Société de biologie.
Bull. Soc. chim. = Bulletin de la Société chimique de France.
Bull. Sc. pharm. = Bulletin des Sciences pharmacologiques.
J. de Ph. et de Ch. = Journal de pharmacie et de chimie.

Les chiffres entre crochets [] indiquent les séries; les chiffres gras, les tomes; les chiffres ordinaires qui suivent, les pages; enfin le dernier nombre à la fin de la ligne, l'année.

1908

1. Sur la tiodine. *Bull. Sc. pharm.*, t. **15**, p. 629 (1908).

1909

2. Sur le sirop iodotanique. Composition. Dosage de l'iode. *Bull. Sc. pharm.*, t. **16**, p. 200 (1909).

1911

3. Hydrogénation de l'aldéhyde crotonique en présence du nickel. *Bull. Soc. chim.* [4e s.], t. **9**, p. 922 (1911).

1912

4. Action de l'acide azotique et de l'azotate d'argent sur le tanin (avec M. Wirth). *Bull. Sc. pharm.*, t. **19**, p. 403 (1912).

1913

5. Sur l'hydrogénation de quelques alcools secondaires et éthyléniques en présence du nickel. *C. R. Acad. Sc.*, t. **157**, p. 55 (1913).
6. Hydrogénation d'un alcool secondaire dérivé du furfurol en présence du nickel. *C. R. Acad. Sc.*, t. **157**, p. 722 (1913).
7. Action des dérivés organomagnésiens mixtes sur l'aldéhyde dimère de l'aldéhyde crotonique. *C. R. Acad. Sc.*, t. **157**, p. 943 (1913).
8. Recherches sur les aldéhydes éthyléniques gras (20 déc. 1913). (Thèse de doctorat ès-sciences physiques.)

1914

9. Etats isomériques et polymériques des corps composés (1914.) (Thèse d'agrégation des Ecoles supérieures de pharmacie)

1916

10. Chlorurimétrie (avec M. Agasse-Lafont). *Bull. Acad. méd.* [3e s.], t. **76**, n° 50, p. 521 (1916).

1917

11. De l'utilité du dosage des chlorures (avec MM. Agasse-Lafont et Beytout). Brochure 32 pages. Vigot frères, éditeurs, Paris (1917).

1918

12. Modifications sous l'influence du temps du sérum humain normal ou syphilitique. *C. R. Acad. Sc.*, t. **167**, p. 758 (1918).
13. Sérodiagnostic de la syphilis (avec M. Bricq). *Bull. Soc. chim.* [4e s.], t. **23**, p. 472 (1918).
14. Sérodiagnostic de la syphilis (avec M. Bricq). *Bull. Sc. pharm.*, t. **25**, p. 321 (1918).
15. Action du sulfocyanate ferrique sur le sérum humain normal (avec M. A. Vernes). *C. R. Acad. Sc.*, t. **167**, p. 972 (1918).

1919

16. Sur l'emploi des sérums chauffés dans la séroréaction de la syphilis. *C. R. Acad. Sc.*, t. **168**, p. 249 (1919).

17. Influence du vieillissement des sérums sur le diagnostic de la syphilis. *Bull. Sc. pharm.*, t. **26**, p. 49 (1919).
18. Communication à la Société de pharmacie sur le même sujet. *J. de Ph. et de Ch.* (1919).
19. Bactéries et médicaments antiseptiques. *Gazette médicale du Centre*, t. **24**, n° 1, p. 8 (15 juillet 1919).
20. Dosage clinique des chlorures et de l'albumine au moyen du chlorurimètre. *Gazette médicale du Centre*, t. **24**, n° 4, p. 108 (15 octobre 1919).
21 Les progrès récents en stéréochimie. *Bull. Sc. pharm.*, t. **26**, p. 325-339 (juillet 1919); t. **26**, p. 374-394 (août-septembre 1919); t. **26**, p. 424-438 (octobre 1919).
22. Sérodiagnostic de la syphilis. *Gazette médicale du Centre*, t. **24**, n° 6, p. 153 (15 décembre 1919).

1920

23. De l'action de certains précipités sur la dissolution des globules rouges (avec M. Vernes). *C. R. Acad. Sc.*, t. **170**, p. 528 (1920).
24. Recherches analytiques diverses sur l'oxychlorure de carbone. Destruction du phosgène par l'eau, dosage des échappées (avec M. Delépine et L. Ville). *Bull. Soc. chim.* [4e s.], t. **27**, p. 286 (1920).
25. Examen microscopique des graisses fécales. Essai au sulfate de cuivre (avec M. Agasse-Lafont); *in « Les applications pratiques du laboratoire à la clinique »* de E. Agasse-Lafont, p. 701-712, 3e édit. Vigot frères, Paris (1920).

1922

26. Uréomètre de précision pour le dosage de l'urée dans le sang. *Bull. Sc. pharm.*, t. **29**, p. 238 (1922).
27. Les Fêtes du VIIe centenaire de l'Université de Padoue. *Gazette médicale du Centre*, t. **27**, n° 7, p. 257 (15 juillet 1922).
28. L'iode en thérapeutique. *Les nouvelles pharmaceutiques* (journal polonais). *Wiadomosci Farmaceutyczne*, n° 17, p. 5, 1, 9 (1922).
29. Sur l'examen biologique des sangs dans la transfusion sanguine. *Bull. Sc. pharm.*, t. **29**, p. 503 (1922).

1923

30. Revue de pharmacologie. L'iode en thérapeutique. *Gazette médicale du Centre*, t. **28**, n° 1, p. 3 (15 janvier 1923).
31. Combinaisons mercuriques de l'hexaméthylène tétramine (avec M. Beytout). *C. R. Acad. Sc.*, t. **176**, p. 107 (1923).
32. Sur le dérivé cyanomercurique de l'hexaméthylène tétramine. Communication à la Société de pharmacie. *Journ. Ph. et de Ch.* [7e s.], t. **27**, p. 148 (1923).
33. Réflexions à propos de l'œuvre chimique de Pasteur et du centenaire de sa naissance. *Bull. Sc. pharm.*, t. **30**, p. 35 (1923). Article reproduit dans « *Le Suppo* », *bulletin de la Section corporative des Etudiants en pharmacie de Nancy* (mai 1923).
34. Un nouveau médicament mercuriel antisyphilitique (avec G. Beytout). *Bull. Sc. pharm.*, t. **30**, p. 76 (1923).
35. Combinaisons mercuriques de l'hexaméthylène tétramine (avec G. Beytout). *Bull. Soc. chim.* [4e s.], t. **33**, p. 311 (1923).
36. Application médico-légale des groupes sanguins humains. Discussion de paternité. *Bull. Sc. pharm.*, t. **30**, p. 90 (1923).
37. Sur un nouveau dérivé mercuriel antisyphilitique (avec M. le prof. Spillmann). Communication à l'Académie de médecine (Séance du 24 avril 1923). *Bull. Acad. méd.* [3e s.], t. **89**, p. 463 (1923).
38. L'iode en thérapeutique. Réponse à M. Galbrun. *Gazette médicale du Centre*, t. 28, n° 5, p. 279 (15 mai 1923).
39. Thérapeutique antisyphilitique (avec M. G. Beytout). Nouveau dérivé de l'hexaméthylène tétramine. *La Vie médicale*, 4e année, n° 21, p. 721 (p5 mai 1923).
40. Une nouvelle notation de l'acidité PH +. *Bull. Sc. pharm.*, t. **30**, p. 469-477 (août-sept. 1923); t. **30**, p. 538-553 (oct. 1923).

1924

41. Sérums et antisérums. Sur la recherche des taches de sang en médecine légale (avec M. J. Ricardoni). *Bull. Sc. pharm.*, t. **31**, n° 2, p. 95-104 (février 1924); t. **31**, n° 3, p. 155-163 (mars 1924).

1925

42. Guide pratique pour l'analyse du sang aux points de vue chimique, biologique, toxicologique et médico-légal. 1 vol. in-8° écu de 469 pages, avec 58 figures et 2 planches en couleurs. Vigot frères, éditeurs, Paris (1925).
43. Toxicologie comparée de médicaments mercuriels antisyphilitiques (avec M. G. Beytout). *Bull. Sc. pharm.*, t. **32**, p. 7-20 (1925).
44. Quelques considérations sur les sérums au point de vue physico-chimique. Communication au LVIII° Congrès des Sociétés savantes à Paris. Section de chimie (14 avril 1925).
45. Qualités sanguines héréditaires. *Laboratorio Revista de ciencias biologias y de medecina experimental*, 9° année, n° 97, p. 2789 (1925).
46. Sur l'injection sous-cutanée de substances gazeuses telles que l'oxygène (avec M. Agasse-Lafont). *C. R. Acad. Sc.*, t. **181**, p. 854 (1925).
47. Technique nouvelle pour l'emploi thérapeutique de l'oxygénothérapie sous-cutanée (avec M. Agasse-Lafont). *Bull. Acad. méd.*, t. **94**, p. 904 (1925).

1926

48. L'oxygénothérapie. L'oxygénérateur d'Agasse Lafont et Douris pour réaliser cette thérapeutique. *Bull. Sc. pharm.*, t. **32**, p. 577 (1925).
49. Sur le pouvoir réducteur du sérum cancéreux (avec MM. Ch. Mondain et J. Beck). *C. R. Soc. biol.*, t. **94**, p. 963 (1926).
50. Au sujet du séro-diagnostic du cancer. Les phénomènes de réduction (avec MM. Ch. Mondain et J. Beck). *Annales de l'Institut Pasteur*, t. **40**, n° 5, p. 431 (1926).
51. Au sujet de l'oxygénothérapie sous-cutanée par l'oxygène naissant (avec M. Agasse-Lafont). *Presse médicale*, n° 67, p. 1070 (21 août 1926).
52. Les conditions requises pour un bon appareil d'oxygénothérapie sous-cutanée (avec M. Agasse-Lafont). *Gazette médicale du Centre*, t. **31**, n° 9, p. 709 (15 septembre 1926).

1927

53. Dosimètre ou pipette automatique à volume réglable (avec M. A. Perrenot et B. Carlsson). *Bull. Sc. pharm.*, t. **34**, p. 203, 1927.
54. Remarques sur le dosage des albumines dans le liquide céphalo-rachidien. *C. R. Soc. biol.*, t. **96**, p. 106 (1927).
55. L'oxygène en thérapeutique. *Bulletin de l'Association des Anciens Etudiants de la Faculté de pharmacie de Nancy*, n° 13, p. 64, 1927.
56. Action des sérums sanguins les uns sur les autres. Essai sur des sérums syphilitiques. *C. R. Soc. biol.*, t. **96**, p. 515, 1927.
57. Méthode de différenciation des sérums pathologiques (cancer, syphilis, tuberculose). Sur les caractères du sérum cancéreux (avec M. G. Giquel). *C. R. Acad. Sc.*, t. **184**, p. 628, 1927.
58. Résistance des globules sanguins soumis à l'action de l'oxyde de carbone. *Bull. Acad. méd.*, t. **97**, p. 317, 1927.

PUBLICATIONS
(non comprises dans des périodiques)

Recherches sur les aldéhydes éthyléniques gras. Thèse pour le grade de docteur ès-sciences physiques. Gr. in-8° de 77 p. L. Maretheux, Paris (1913).

Etats isomériques et polymériques des corps composés. Thèse pour le concours d'agrégation des Facutés de pharmacie en 1914. Gr. in-8° de 109 p. L. Maretheux, Paris (1914).

De l'utilité du dosage des chlorures (avec MM. Agasse-Lafont et Beytout). Brochure de 32 pages. Vigot frères, édit., Paris (1917).

Guide pratique pour l'analyse du sang aux points de vue biologique, chimique, toxicologique et médico-légal. 1 vol. in-8° écu de 469 p. avec 58 figures et 2 planches en couleur. Vigot frères, édit. (1925).

THÈSES INSPIRÉES OU DIRIGÉES

M. ANGLADE. — Le rôle biologique du chlorure de sodium dans l'organisme (1922).
G. BEYTOUT. — L'hexaméthylène tétramine (ou uroformine) au point de vue chimique, physiologique et pharmaceutique (1922).
LE NAOUR. — Contribution à l'étude biochimique des urines purulentes (albumines et ferments leucocytaires) (1922).
L. CONIVER. — Contribution à la recherche toxicologique des composés arsénicaux organiques (1922).
E. MISK. — Contribution à la recherche toxicologique de l'étain (1922).
A. AUDILLE. — Dosage de l'hexaméthylène tétramine dans le sang « in vitro » et « in vivo ». Etude de sa décomposition dans l'organisme (1923).
J. GALLET. — La lave de Volvic et ses applications dans l'industrie (1923).
Ahmed SAFA-el-KATEB. — Procédé de destruction des matières organiques en toxicologie (1924).
J. KLUPT. — Hydrogène sulfuré et hygiène professionnelle (1925)
I. PAÏS. — Sur l'emploi des iodomercurates en chimie biologique et en toxicologie (1926).
M. GARNIER. — Le rôle biologique du manganèse. Dosage du manganèse dans les cendres de plantes lorraines (sous presse).
G. BOINOT. — Le rôle biologique du calcium. Dosage du calcium dans les tissus de l'organisme animal (sous presse).

RÉSUMÉ DES TRAVAUX

L'exposé de mes travaux (1) comporte les divisions suivantes, d'après la nature de la science à laquelle ils appartiennent.

I. Chimie organique.
II. Chimie thérapeutique.
III. Chimie toxicologique.
IV. Chimie générale.
V. Chimie physique.
VI. Chimie biologique et sérologie.
VII. Divers.

(1) Les chiffres entre crochets [ ], excepté dans quelques formules chimiques, indiquent les numéros de la liste chronologique des mémoires se rapportant au sujet traité.

I. - CHIMIE ORGANIQUE

Mes travaux sont résumés en adoptant pour leur exposition les grandes divisions de la chimie organique, de façon à montrer la grande variété des réactions et des corps étudiés.

Carbures saturés [5, 8]

Au cours des expériences d'isomérisation des alcools secondaires éthyléniques en cétones saturées correspondantes par passage dans un courant d'hydrogène sur du nickel réduit, j'ai obtenu, en fractionnant le résultat de l'opération, des produits de tête constitués par des carbures.

Ainsi l'hydrogénation du vinylisobutylcarbinol à la température de 190°, donne du carbure $CH^3.CH^2.CH^2.C^4H^9$ iso qui se trouve dans la fraction bouillant à 90-95° sous la pression atmosphérique.

Avec le propenylisoamylcarbinol on obtient C^9H^{20} ou $CH^3.CH^2.CH^2.CH^2.C^5H^{11}$ iso. Ce dernier se trouve dans la fraction qui distille entre 140-145°, il est difficile de le priver complètement de la propylisoamylcétone qui l'accompagne, soit par distillation, soit par l'acétate de semicarbazide et l'entraînement par la vapeur d'eau.

L'hydrogénation du propénylcyclohexyl-carbinol m'a conduit au butylhéxahydrobenzène déjà signalé par MM. Sabatier et Mailhe dans l'hydrogénation de la benzoylacétone ou phenyle-butane-dione 1. 3. $C^6H^5.CO.CH^2.CO.CH^3$ qui donne le même carbure, accompagné d'une petite quantité de hexahydrobutylbenzène. Le butylcyclohexane ainsi obtenu bout à 178-182°.

Alcools secondaires

I. *Alcools secondaires saturés* [8]

Propylisoamylcarbinol $CH^3CH^2.CH^2.CHOH.C^5H^{11}$ iso.

Pour compléter l'identification de la propylisoamylcétone obtenue dans d'autres circonstances, j'ai été amené à préparer l'alcool secondaire correspondant qui n'avait pas été isolé.

J'ai eu recours à l'action du bromure d'isoamyle-magnésium sur l'aldéhyde butylique, obtenu lui-même par hydrogénation de l'aldéhyde crotonique qui donne le propylisoamyl-carbinol avec un rendement de 46 %. On a ainsi un liquide sirupeux, incolore, bouillant à 184-186° sous la pression atmosphérique.

Soumis à l'oxydation chromique en milieu acétique, il donne la cétone correspondante bouillant à 177-178°, dont la semicarbazone fond à 107°.

II. *Alcools secondaires éthyléniques* [8]

Au cours d'études sur les phénomènes d'isomérisation catalytique, j'ai été amené à préparer quelques nouveaux alcools, notamment le vinylisobutylcarbinol, le propénylcyclohexylcarbinol.

Vinylisobutylcarbinol $CH^2 = CH - CHOH - C^4H^9$ iso. — Ce produit s'obtient en condensant l'acroléine le soir même de sa préparation avec le bromure d'isobutylemagnésium. Le produit de la réaction est décomposé le lendemain matin par l'eau, puis l'acide sulfurique. Après le traitement extractif habituel, on a le vinylisobutylcarbinol, liquide odorant, légèrement sirupeux, bouillant à 54-55° sous 12 m/m. On n'obtient guère que 34 grammes d'alcool pour 52 grammes d'acroléine, parce qu'il se forme en même temps un produit de condensation très visqueux, bouillant à 160-170° sous 15 m/m, dont l'analyse conduit approximativement à la formule $C^{10}H^{16}O^2$. L'acétylation y décèle au moins une fonction alcoolique. Ce serait un produit ou deux molécules d'acroléine sembleraient être entrées en jeu.

A ce sujet, je ferai remarquer que dans la préparation d'un autre alcool secondaire obtenu avec l'acroléine et l'iodure de magnésium-méthyle, le vinyléthylcarbinol, j'ai obtenu un produit de queue analogue, bouillant à 138-145° sous 14 m/m.

Propénylcyclohéxylcarbinol $CH^3 - CH = CH - CHOH - C^6H^{11}$. — Pour vérifier la généralité des phénomènes d'isomérisation catalytique des alcools secondaires en cétones saturées correspondantes, j'ai préparé un dérivé du cyclohexane qui n'avait pas encore été obtenu.

En faisant réagir, dans les conditions habituelles, en milieu éthéré anhydre 1 molécule d'aldéhyde crotonique sur 1 mol. 1/3 de bromure

de cyclohexyle-magnésium résultant de l'union de bromure de cyclohexyle sur du magnésium, on obtient un liquide incolore, sirupeux, d'odeur désagréable persistante de lie de cidre. Le propénylcyclohexylcarbinol bout entre 112-117° sous 18 m/m. On n'a pas un point fixe d'ébullition parce que le produit contient toujours un peu de dicyclohexyle dont le point d'ébullition est voisin et qui résulte de l'action du magnésium sur le bromure de cyclohexyle.

III. *Isomérisation des alcools secondaires éthyléniques* [5]

Méthode générale de préparation des cétones saturées isomères et des carbures saturés à même teneur en carbone que les alcools éthyléniques correspondants.

On sait que dans certaines hydrogénations catalytiques en présence du nickel, la température relativement élevée de l'expérience provoque des réactions parasites qui font dévier la réaction principale, de sorte que celle-ci ne se présente pas toujours avec le caractère de simplicité observé dans un grand nombre d'autres réactions. C'est ainsi que l'hydrogénation des cétones offre quelque résistance dans certains cas ; en effet, le nickel effectue la réaction inverse à une température peu éloignée de celle où il a sa plus grande activité, comme l'ont montré dès le début MM. Sabatier et Senderens. M. Darzens a même pu, en présence d'hydrogène, transformer des cétones non saturées en cétones saturées sans changer la fonction cétonique en alcool secondaire, avec assez de régularité pour présenter cette transformation comme un moyen d'obtenir des cétones saturées. Divers auteurs ont observé des phénomènes semblables.

Ayant moi-même obtenu des résultats complexes dans l'hydrogénation des alcools secondaires dérivés de l'aldéhyde pyromucique et de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ dont il sera question plus loin, je me suis demandé s'il ne serait pas possible, dans l'hydrogénation des alcools éthyléniques, d'obtenir les cétones saturées correspondantes par un processus de réactions équivalant à une véritable isomérisation :

$$R.CH:CH.CHOH.R' = R.CH^2.CH^2.CO.R'.$$

MM. Sabatier et Senderens avaient signalé une isomération de ce genre. En faisant passer l'alcool allylique sur du cuivre réduit chauffé entre 180° et 300°, ils l'ont transformé en aldéhyde propio-

nique. Malheureusement, cette intéressante réaction, qui permettrait de préparer des aldéhydes par isomérisation, n'a pu être générailsée à cause de la difficulté de se procurer des alcools primaires éthyléniques.

Dans les expériences que je projetais, il suffisait *a priori* de trouver une température telle que la liaison éthylénique fût comblée par fixation d'hydrogène tandis que la fonction alcool secondaire serait changée en fonction cétone par perte d'hydrogène. L'expérience faite avec quelques alcools secondaires dérivés de l'acroléine et de l'aldéhyde crotonique, a vérifié ces prévisions. De plus, j'ai obtenu aussi des carbures saturés correspondant aux alcools employés, ce qui laisse supposer qu'à côté de la transformation en cétone par perte de H^2, il y a aussi transformation, soit de l'alcool secondaire primitif, soit de l'alcool secondaire saturé, en carbure diéthylénique ou en carbure monoéthylénique qui fixeraient ensuite de l'hydrogène :

$$R.CH:CH.CHOH.CHR' \rightarrow R.CH:CH.CH:CHR' \rightarrow R.CH^2.CH^2.CH^2.CH^2.R'$$
$$R.CH^2.CH^2.CHOH.CH^2.R' \rightarrow R.CH^2.CH^2.CH:CHR' \rightarrow R.CH^2.CH^2.CH^2.CH^2.R'$$

En fait, comme les alcools éthyléniques se déshydratent partiellement lorsqu'on les soumet à la distillation à feu nu, la première opinion l'emporte en vraisemblance.

Mes expériences ont porté sur :

le propénylisoamylcarbinol $(CH^3)^2CH.CH^2.CH^2.CHOH.CH:CH.CH^3$
le vinylisobutylcarbinol $(CH^3)^2CH.CH^2.CHOH.CH.CH^2$;
le propénylcyclohexylcarbinol $C^6H^{11}.CHOH.CH:CH.CH^3$.

La technique consiste à faire passer le produit à la température de 190° ou 200° sur du nickel réduit de l'oxyde au-dessous de 270° On observe une absorption d'hydrogène régulière mais faible, le liquide qui s'écoule forme deux couches : l'inférieure aqueuse, la supérieure très mobile, très odorante, ne ressemblant en rien au produit sirupeux primitif, ne décolorant plus le brome comme ce dernier.

Le fractionnement indique un mélange de carbure et de cétone.

En résumé, l'hydrogénation des alcools secondaires éthyléniques donne lieu à une isomérisation remarquable résultant de deux phénomènes successifs : la saturation de la double liaison de l'alcool,

secondaire et la déshydrogénation de l'alcool secondaire saturé en cétone et hydrogène par suite de la température à laquelle on opère la catalyse. Cette réaction, principale dans certains cas, s'accompagne également d'une hydrogénation plus complète donnant des carbures saturés suivant un mécanisme indiqué plus haut, qui résulte pour une part de l'hydrogénation du carbure diéthylénique provenant de la déshydratation de l'alcool employé, pour une autre part de l'hydrogénation directe de l'acétone saturée formée.

Aldéhydes saturés

Préparation d'aldéhyde butyrique par hydrogénation de l'aldéhyde crotonique en présence de nickel [3]

L'hydrogénation des aldéhydes gras non saturés n'a été que rarement éprouvée en raison de la difficulté de se procurer ces types d'aldéhydes.

En possession d'assez grandes quantités d'aldéhyde crotonique, j'ai pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'hydrogénation de ce produit au moyen de la méthode catalytique de Sabatier et Senderens. Ces savants avaient étudié le produit homologue inférieur l'acroléine mais avaient rencontré des difficultés en raison de la formation de produits de polymérisation de l'aldéhyde acrylique qui encrassent le nickel et arrêtent son action. L'aldéhyde crotonique, *a priori*, paraissait devoir ne pas présenter les inconvénients de l'acroléine et on pouvait penser accéder facilement à l'aldéhyde et à l'alcool butylique normaux qui sont des produits d'un prix relativement élevé.

L'hydrogénation de l'aldéhyde crotonique en présence du nickel (réduit de l'oxyde à 270°) à deux températures différentes, à 170-175° et à 125-130°, engendre deux produits principaux, l'aldéhyde et l'alcool butylique; l'aldéhyde prédomine toujours. Il ne se forme pas d'alcool crotonylique. Ce procédé donne des résultats se rapprochant de ceux obtenus par Fournier en utilisant la méthode d'hydrogénation en présence de mousse de platine à froid.

A 170°, avec un écoulement de 15 gr. d'aldéhyde crotonique à l'heure, on obtient 38 % d'aldéhyde butyrique et 36 % d'alcool butylique, malgré les pertes d'aldéhyde butyrique dont le point d'ébullition facilite l'entraînement par l'excès d'hydrogène.

A 125°, avec un débit plus rapide (20 à 22 gr. à l'heure), on obtient 48 % d'aldéhyde butyrique et 20 % d'alcool butyrique. Il se forme en même temps une très petite quantité d'un produit visqueux, contenant probablement un alcool octylique.

Au moyen de l'aldéhyde et de l'alcool butyrique purs j'ai cherché à obtenir des dérivés cristallisés complétant les séries homologues. C'est ainsi qu'en condensant l'aldéhyde avec deux molécules d'uréthane on obtient le n-Butylidène-diuréthane $C^4H^7.CH\ (NH — CO^2 C^2H^5)^2$ fondant à 130°.

De même avec l'alcool butylique sodé, par l'action du sodium en présence de xylène chaud, j'ai obtenu, au moyen du phénylsénevol, le phényl sulfocarbamate de n-butyle $C^6H^5.NH.CS.O.C^4H^9$ fondant à 53°.

Aldéhydes non saturés

Acroléine [8]

J'ai essayé de déterminer la condensation de l'acroléine dans les mêmes conditions que son homologue supérieur l'aldéhyde crotonique et j'ai recherché s'il ne se formerait pas un aldéhyde dimère au cours de la préparation.

J'ai pu déceler dans les nombreux produits qui se forment dans la préparation de l'acroléine, un composé de nature aldéhydique issu de la condensation de trois molécules d'acroléine, avec élimination d'une molécule d'eau, composé dont j'ai décrit la semicarbazone, l'oxime et l'aldazine.

Aldéhydes non saturés. Aldéhyde crotonique [8]

1re *Préparation*

Pour préparer l'aldéhyde crotonique matière première de ma thèse de Doctorat es Sciences, j'ai eu recours au procédé de M. Delépine. Ce savant en étudiant l'action de l'acide sulfurique sur l'aldéhyde a constaté que ce dernier était accompagné d'un composé nouveau $C^8H^{12}O^2$, dimère de l'aldéhyde crotonique. Il apporta un perfectionnement très important en substituant le paraldéhyde à l'aldéhyde. J'ai étudié en détail le procédé de préparation, j'ai déterminé les différents rendements obtenus en faisant varier la concentration de l'acide et le mode opératoire suivi. J'ai à peine modifié ses indi-

cations, et en opérant sur des quantités de plus en plus grandes, j'ai pu montrer que le traitement en bloc d'une grande quantité de paraldéhyde était possible et que cette préparation était susceptible de réalisation industrielle.

Comme le paraldéhyde (trimère de l'éthanal) se présente sous deux formes stéréoisomériques : le paraldéhyde et le métaldéhyde solide à la température ordinaire, j'ai essayé de remplacer le paraldéhyde par le métaldéhyde. Ce dernier se conduit à l'égard de l'acide sulfurique comme son isomère ; il fournit l'aldéhyde crotonique sensiblement avec le même rendement que le paraldéhyde.

Les particularités que présente l'entraînement de l'aldéhyde crotonique par la vapeur d'eau et notamment le stationnement du thermomètre vers 84°-85°, la composition du liquide qui passe à ce moment semblent indiquer l'existence d'un hydrate d'aldéhyde crotonique $CH^3 - CH = CH - CH < {OH \atop OH}$ plus stable que les autres mélanges, la négativité du groupement CH = CH rend cette hypothèse plausible.

II. — *Identification de l'aldéhyde crotonique*

La semicarbazide est, comme on le sait, le réactif de choix pour isoler et caractériser les aldéhydes sous forme de semicarbazones. N'ayant pas trouvé la semicarbazone de l'aldéhyde crotonique dans la littérature chimique, j'ai comblé cette lacune.

Si on opère à la façon ordinaire avec du chlorhydrate de semicarbazide en présence d'acétate de sodium et une solution légèrement alcoolique d'aldéhyde crotonique, on a un échauffement considérable sans que rien ne cristallise ; par concentration, on n'obtient guère que des résines jaune rougeâtre, hygroscopiques.

On arrive à un bon résultat en mélangeant simplement l'aldéhyde avec le chlorhydrate de semicarbazide en solution aqueuse, c'est-à-dire finalement en milieu chlorhydrique.

Blaise a signalé des phénomènes du même genre pour l'obtention des semicarbazones de cétones chlorées.

La semicarbazone bien cristallisée, après purification dans l'alcool aqueux fond à 184°-186°.

III. — *Essai de synthèse de l'aldéhyde vinylacétique*

L'aldéhyde crotonique $CH^3 — CH = CH — CHO$ est susceptible de posséder un isomère de position, l'aldéhyde vinylacétique $CH^2 = CH — CH^2 — CHO$.

Il m'a semblé que l'on pourrait obtenir cet isomère en suivant la méthode de Tschitschibabin, c'est-à-dire en faisant, dans le cas particulier, réagir l'iodure d'allyle sur l'orthoformiate d'éthyle en présence de zinc.

Les réactions auraient été les suivantes :

$$CH^2 = CH — CH^2I + Zn + HC\begin{cases} OC^2H^5 \\ OC^2H^5 \\ OC^2H^5 \end{cases} = Zn\begin{cases} —I \\ OC^2H^5 \end{cases} + CH^2 = CH — CH^2 — CH\begin{cases} OC^2H^5 \\ OC^2H^5 \end{cases}$$

$$CH = CH — CH — CH\begin{cases} OC^2H^5 \\ O^2CH^5 \end{cases} + H^2O = CH^2 = CH — CH^2 — CHO + 2C^2H^5OH$$

La mise en jeu de ces réactions m'a conduit à une fraction liquide bouillant de 130°-140° à odeur d'acétal qui contient probablement l'acétal de l'aldéhyde vinylacétique, mais l'hydrolyse par l'acide chlorhydrique au 1/10° donne un aldéhyde d'odeur piquante provoquant les larmes rappelant celle de l'aldéhyde crotonique. La semicarbazone et l'acide obtenu par oxydation montrent que nous avons affaire à de l'aldéhyde crotonique ordinaire.

Il se fait probablement une isomérisation de l'aldéhyde vinylacétique semblable à celle constatée dans la saponification du cyanure d'allyle CH^2 : $CH.CH^2.CN$, laquelle donne naissance à de l'acide crotonique ordinaire, comme si le nitrile se transformait en nitrile crotonique $CH^3.CH$: $CH.CN$.

En tous cas après hydrolyse on constate que la migration de la double liaison a donné l'aldéhyde crotonique connu et, non pas le stéréoisomère possible.

Cétones [5,8]

Les alcools secondaires éthyléniques isomérisés par entraînement par l'hydrogène sur du nickel réduit m'ont fourni des cétones.

Le vinylisobutylcarbinol m'a donné l'éthylisobutylcétone $CH^3.CH^2$

— $CO.CH^3$ — $CH.(CH^3)^2$ déjà connue bouillant à 134°-135° et sa semicarbazone fondant à 129°.

Le propénylisoamylcarbinol $(CH^3)^2$ —CH — CH^2 — CHOH — CH = CH — CH^3 déjà préparé par M. Grignard m'a donné la propylisoamylcétone $CH^3.CH^2.CH^2$ — CO — C^5H^{11}iso bouillant à 177°-179°. Semicarbazone fondant à 107°. Cette cétone inconnue a été identifiée avec celle que j'ai préparé par oxydation chromique du propylisoamylcarbinol $C^3H^7.CHOH$ — C^5H^{11} iso (alcool inconnu avant ces expériences).

Enfin dans l'essai fait avec le propenylcyhexylcarbinol, j'ai pu isoler la propylcyhexylcétone à l'état de semicarbazone fondant à 155°.

Composés hétérocycliques. — Dérivés du furfurol [6,8]

J'ai montré que, lors de l'hydrogénation catalytique, en présence de nickel, de certains alcools secondaires α éthyléniques de la série aliphatique, il y a deshydratation de l'alcool, puis hydrogénation du carbure éthylénique formé ; finalement, il y a production de la fonction carbure saturé là où était une fonction alcoolique.

Comme j'étudiais d'autre part des dérivés de l'aldéhyde dimère de l'aldéhyde crotonique, je me suis préoccupé d'étendre les résultats obtenus aux alcools secondaires dérivés du furfurol. Ce dernier étant la substance la plus voisine de l'aldéhyde dimère de l'aldéhyde dicrotonique.

```
               CH
CH3 — CH ⁄  ⫽ C — CHO          CH ═══ CH
CH2 \      / CH — CH3          CH ‖   ‖ C — CHO
       O                            O
```

Aldéhyde dimère — Furfurol

Il s'agissait de voir si l'on obtiendrait des carbures dérivés du tétrahydrofurfurane ou oxybutane

```
CH2 — CH2 — CH2 — CH2
|__________ O __________|
```

comme Padoa et Ponti en avaient obtenu avec le furfurol lui-même.

J'ai expérimenté avec l'éthylfurfurylcarbinol. Cet alcool éthylé avait été déjà préparé par A. Pawlinoff et G. Wagner au moyen

du furfurol et du zinc-éthyle à une époque où les composés de M. Grignard étaient inconnus. Je me suis assuré que ces composés permettaient de le préparer avec la même facilité que l'alcool isoamylé que M. Grignard lui-même avait compris dans les recherches qui établirent sa méthode.

Furfuryléthycarbinol $C^4H^3O.CHOH.C^2H^5$.. — Le furfurol dilué dans son volume d'éther réagit vivement sur la solution éthérée de bromure d'éthylémagnésium et donne après les traitements habituels le furfuryléthylcarbinol, liquide incolore, légèrement sirupeux d'une odeur très faible bouillant à 79°-80° sous 16 mm. L'alcool obtenu n'est pas accompagné du carbure de deshydratation même si on emploie un excès d'organomagnésien pour sa préparation. Il donne une coloration verte sous l'influence d'une trace d'acide minéral.

La transformation de cet alcool en phényluréthane et en sulfophényluréthane a échoué de même que l'obtention de son éther acétique quelles que soient les techniques employées. M. Pawlinoff et G. Wagner avaient déjà mentionné l'impossibilité d'obtenir l'éther acétique du même alcool par l'anhydride acétique.

Hydrogénation de l'éthylfurfurylcarbinol. — L'hydrogénation de cet alcool se réalise, si on le fait passer lentement (VI gouttes à la minute) à 175°, avec de l'hydrogène, sur du nickel réduit de l'oxyde au-dessous de 270°. Le liquide visqueux à peine odorant est transformé en un liquide mobile, complexe, d'une odeur forte et pénétrante, contenant des parties assez volatiles et de l'eau.

Ce produit est desséché sur du sulfate de sodium anhydre; on effectue un premier fractionnement dans le vide sous 40 mm.

Dans le but d'avoir une saturation complète, les fractions inférieures sont soumises de nouveau à l'hydrogénation à la température de 115°, les fractions supérieures sont traitées par l'hydrogène sur le nickel à la température primitive (175°).

Le mélange obtenu ne peut être rectifié à feu nu, car il se déshydrate avec formation de produits jaunâtres; on doit donc effectuer le fractionnement sous des pressions différentes. Finalement, on a les portions suivantes:

1° Eb. 127-130° sous la pression atmosphérique; liquide mobile, d'une odeur menthée très agréable.

Un grand nombre d'analyses permettent de considérer cette frac-

tion comme un mélange contenant principalement du propyloxybutane $C_4H_9O.C_3H_7$ et du propyloxybutadiène $C_4H_5O.C_3H_7$.

2° Eb. 140-150° sous la pression atmosphérique, liquide également odorant contenant de la dipropylcétone $C_3H_7.CO.C_3H_7$ qu'on extrait à l'état de semicarbazone (f. 132°).

3° Eb. 87-90° sous 15 mm. liquide visqueux d'odeur très faible produit principal de la réaction. C'est l'alcool saturé ou éthyltétrahydrofurfurylcarbinol $C_4H_7O.CHOH — C_2H_5$ ne se colorant pas sous l'influence d'une trace d'acide minéral.

4° Eb. 110-120° sous 15 mm.; fraction très sirupeuse, peu abondante, qui cristallise dans le réfrigérant et dont l'odeur, quoique faible, rappelle un peu celle des produits de tête.

L'acétylation y décèle la présence d'un glycol $C_7H_{16}O_2$ qui résulterait de la persistance de la fonction alcool secondaire de l'alcool précédent et d'une autre fonction alcool créée au cours de l'hydrogénation aux dépens du chaînon oxygéné.

La formation des carbures de tête ainsi que celle de la dipropylcétone par ouverture de la chaîne sont des résultats en conformité avec ceux obtenus par PADOA et PONTI.

Ethyltétrahydrofurfurycarbinol $C_7H_{14}O_2$ ou $C_4H_7O.CHOH.C_2H_5$.

```
CH²———CH²
|       |
CH²     CH — CHOH — CH² — CH³
  \   /
    O
```

L'éthyltétrahydrofurfurylcarbinol produit principal de l'hydrogénation est un liquide incolore, légèrement sirupeux, d'odeur très faible, bouillant vers 94° sous 16 mm. Il résulte de la saturation du noyau furfurolique. Il se distingue très aisément de l'alcool non saturé correspondant par l'absence de coloration verte sous l'influence d'une trace d'acide minéral.

Ether acétique $C_4H_7O.CH(CO_2CH_3)C_2H_5$.

Le changement de saturation de l'alcool se traduit par une assez curieuse propriété. Il a été impossible jusqu'à ce jour d'obtenir l'éther acétique de l'éthylfurfurylcarbinol; véritable anomalie puisqu'on a obtenu aisément les éthers acétique des homologues supérieurs, propylfurfurylcarbinol isoamylfurfurylcarbinol. Or, après

saturation du noyau diéthylénique du furfurol, l'éther acétique de l'alcool éthylé $C^4H^7O.CH(CO^2CH^3)C^2H^5$ s'obtient avec la plus grande facilité. C'est un liquide incolore plus mobile que l'alcool, d'une odeur faible, bouillant à 90-91° sous 12 mm.

Aldéhydes hétérocycliques

Aldéhyde $C^8H^{12}O^2$. Dimère de l'aldéhyde crotonique [8]

La production d'aldéhyde crotonique par l'acide sulfurique est accompagnée de celle de son dimère $C^8H^{12}O^2$, corps également aldéhydique.

M. Delépine s'est occupé de ce produit parce qu'il correspond à la formule de l'aldol de l'aldéhyde crotonique vainement cherché par Wurtz et que, de plus, il donne facilement des dérivés bien cristallisés, stables, ce que ne donnent pas les nombreux produits de condensation de l'aldéhyde, signalés jusqu'à ce jour.

Dérivés immédiats de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$.

L'aldazine, la semicarbazone et l'oxime ont été préparées par M. Delépine. J'ai cherché a obtenir également quelques dérivés complétant l'étude de ce produit. L'action du bisulfite de sodium sur l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ conduit à un dérivé incristallisable d'où l'acide chlorhydrique ne régénère l'aldéhyde qu'avec des pertes considérables. J'ai essayé aussi l'action de la phénylhydrazine, de la benzylphénylhydrazine, de la para-bromo-phénylhydrazine et de l'uréthane. Le phénylhydrazine seule a donné quelque résultat. La condensation doit être effectuée en milieu éthérée. On obtient ainsi un liquide très visqueux, rougeâtre, qui passe à 210° sous 11 mm et n'a commencé à cristalliser qu'après plusieurs mois.

Traité par de l'acide chlorhydrique pur, il régénère l'aldéhyde dimère primitif que l'on a identifié par sa semicarbazone ; c'est donc bien une phényldrazone.

La phénylhydrazine a été encore essayée, mais sans succès, dans les conditions indiquées par K. Auwers et K. Muller, pour l'obtention de pyrazolines généralement cristallisées à partir des aldéhydes aromatiques α-éthyléniques, c'est-à-dire en milieu fortement acétique à chaud.

2° Dérivés obtenus en partant de l'oxime de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$

L'oxime de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ a été préparée par M. Delépine pour caractériser la fonction aldéhydique. J'ai employé la même technique pour la production d'une plus grande quantité d'oxime pouvant servir elle-même de matière première pour la préparation de quelques dérivés sous l'influence d'agents déshydratant ou hydrogénant.

Dans chaque opération il reste toujours après séparation de l'oxime cristallisé, une huile foncée qui s'épaissit et cristallise avec lenteur.

Etant donnée la présence possible de deux isomères de l'oxime, j'ai essayé l'action déshydratante de l'anhydride acétique sur les produits bien cristallisés et sur les résidus incristallisables. La déshydratation demande deux heures au moins et conduit dans les deux cas au même nitrile, liquide incolore d'odeur agréable bouillant à 87-89° sous 12 mm. et à 203-205° sous la pression atmosphérique répondant à la formule $C^7H^{11}O.CN$.

La saponification du nitrile est très difficile. L'acide sulfurique ne donne pas de bons résultats. En employant une solution aqueuse concentrée de baryte à l'ébullition on a une saponification lente avec dégagement d'ammoniaque pendant des heures. La présence d'alcool facilitant le contact du nitrile et de l'alcali abrège de beaucoup la durée de cette opération.

L'extraction de l'acide de la solution du sel de baryum est facile; on a un produit cristallisé que j'ai identifié avec l'acide obtenu en oxydant l'aldéhyde dimère par l'oxyde d'argent.

Cette laborieuse saponification explique la résistance de ce groupement nitrile à entrer en réaction et amène à conclure à un empêchement stérique vis-à-vis de certains réactifs.

C'est ainsi que je n'ai pu réaliser la transformation de ce nitrile en iminoéther qui m'aurait permis de passer facilement à l'éther sel et à l'acide.

Le procédé de M. Blaise de transformation des nitriles en cétones au moyen des composés organomagnésiens a été tenté sans succès en essayant de faire réagir le nitrile sur le bromure d'éthylemagnésium et sur l'iodure du méthylmagnésium.

AMINE : $C^8H^{15}ON$ ou $C^8H^{11}O.CH^2.NH^2$

Hydrogénation de l'oxime par l'amalgame de sodium. — La réduction de l'oxime du dimère de l'aldéhyde crotonique a été effectuée suivant un procédé déjà donné par TIEMANN, SALKOWSKY.

Dans la solution d'oxime dans l'alcool à 95° chauffé à 50°, on introduit peu à peu l'amalgame de sodium à 2,5 % en ayant soin de maintenir la liqueur constamment acide par des additions fréquentes d'acide acétique. Après les traitements d'usage on a finalement une solution éthérée d'amine très alcaline au tournesol. Le méthylsévénol, le phénylsévénol, le carbanile, le sulfure de carbone, l'acide picrique se combinent à cette base, mais ne donnent que des produits huileux. Par contre, le chlorhydrate et le chloroplatinate sont cristallisés.

Chlorhydrate d'amine: $C^8H^{11}O.CH^2.NH^2.HCl$. — Si on sature la solution éthérée d'amine avec de l'éther anhydre saturé de gaz chlorhydrique, on obtient après évaporation de l'éther et séjour dans le vide des lamelles incolores, transparentes, très hygroscopiques, représentant le chlorhydrate.

Chloroplatinate d'amine. — Le chlorure de platine donne avec le chlorhydrate précédent un chloroplatinate assez soluble dans l'eau. La concentration de la solution dans le vide donne des cristaux que l'on purifie par lavage à l'alcool à 60° et à l'éther, puis recristallisation dans l'eau sous une cloche à vide au-dessus de l'acide sulfurique. On obtient ainsi des cristaux jaunes à contour hexagonal.

3° *Acétal de l'aldéhyde* $C^8H^{12}O^2$. — La préparation de l'acétal a été tentée par la méthode de FISCHER, c'est-à-dire en additionnant l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ d'alcool chlorhydrique (alcool absolu contenant 1 % d'acide chlorhydrique) et en abandonnant pendant trois jours à l'obscurité. On ajoute ensuite de l'eau et du bicarbonate de sodium pour saturer l'acide chlorhydrique et on traite par l'éther. Ce dernier est agité avec une solution de bicarbonate de sodium pour neutraliser, puis avec de l'eau pour enlever l'alcool. Après dessiccation sur du chlorure de calcium la solution éthérée est distillée. On trouve une partie de l'aldéhyde primitif qui a résisté à l'acétalisation et qui ne contient pas non plus de chlore dans sa molécule, et un acétal dont la composition indique la fixation probable d'une molécule d'alcool sur la liaison éthylénique de l'aldéhyde dimère.

En présence de ces résultats, j'ai eu recours à l'acétalisation par l'éther orthoformique. Celle-ci s'effectue en chauffant pendant trois heures à l'ébullition dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant l'aldéhyde avec de l'orthoformiate d'éthyle en présence d'alcool absolu et d'un peu de chlorure d'ammonium sec pulvérisé, on filtre et distille au bain-marie bouillant l'excès d'alcool et l'éther formique produit. Le résidu est additionné de 40 cm^3 d'eau et épuisé deux fois avec 30 cm^3 d'éther chaque fois. La solution éthérée est séchée sur le carbonate de potassium, l'éther chassé au bain-marie et le résidu distillé dans le vide.

On obtient ainsi un liquide presque incolore, d'odeur agréable, rappelant le coing, bouillant à 107-112° sous 18 mm. après plusieurs rectifications, car des résines peu abondantes retiennent énergiquement l'acétal.

L'acétal de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ décolore la solution sulfocarbonique de brome, réduit le permanganate de potassium en solution neutre ou en solution acide.

Essai d'hydrogénation de l'acétal de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$. — L'acétal de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ avait été préparé dans le but de servir de matière première pour l'obtention de l'aldéhyde saturé. On pouvait espérer saturer sa liaison éthylénique sans toucher à la fonction aldéhydique bloquée et obtenir ainsi l'acétal saturé correspondant, dont l'hydrolyse aurait conduit à l'aldéhyde cherché. L'aldéhyde saturé aurait permis la préparation de nombreux dérivés formant une série différant de la précédente par deux atomes d'hydrogène en plus ; série intéressante à comparer au point de vue des propriétés réfractométriques par exemple.

Cette méthode de transformation a été appliquée à l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ au moyen du sodium et de l'alcool absolu bouillant dans les conditions indiquées par Fischer et Hoffa pour la réduction de l'acétal cinnamique et l'obtention de l'aldéhyde hydrocinnamique.

L'examen réfractométrique du produit obtenu et son hydrolyse avec régénération de l'aldéhyde primitif montrent que l'hydrogénation ne s'effectue pas. Si on a recours à l'hydrogénation par l'hydrogène, en présence de noir de platine on ne constate pas non plus d'absorption d'hydrogène.

Les produits obtenus dans les deux cas décolorent la solution sulfocarbonique de brome, comme l'acétal $C^{12}H^{22}O^{3}$ primitif.

Si, au contraire, on cherche à réaliser l'hydrogénation de l'acétal par l'hydrogène en présence de nickel réduit, on obtient les mêmes produits que dans l'hydrogénation directe de l'aldéhyde par le même procédé. Quelle que soit la température à laquelle on opère (175° ou 110°), on constate une absorption d'hydrogène beaucoup plus grande que celle qui correspondrait à l'hydrogénation de la double liaison de l'acétal, et la fonction acétal n'est pas conservée.

ACTION DES DÉRIVÉS ORGANO-MAGNÉSIENS MIXTES SUR L'ALDÉHYDE DIMÈRE DE L'ALDÉHYDE CROTONIQUE [7, 8]

a) *Alcools secondaires* $C^{7}H^{11}O.CHOH.R$ *et oxycarbures éthyléniques corespondants.* — L'aldéhyde $C^{8}H^{12}O^{2}$ possède deux atomes d'oxygène. Pour établir les fonctions de ces deux atomes, M. DELÉPINE s'était adressé à l'action des dérivés organo-magnésiens de M. GRIGNARD. Dans ses recherches avec l'iodure de magnésium-éthyle, il avait préparé l'alcool $C^{10}H^{18}O^{2}$ ou $O^{7}H^{11}O.CHOH.CH^{2}.CH^{3}$, l'oxycarbure correspondant $C^{7}H^{11}O.CH = CH.CH^{3}$ et l'éther acétique de l'alcool, mais il n'avait obtenu que l'oxycarbure à l'état pur.

Des propriétés de ces corps, il avait cependant conclu que l'aldéhyde contient son second atome d'oxygène sous forme d'éther oxyde, car il reste intact au cours des réactions.

Comme il s'agissait là d'une donnée importante pour la constitution dudit aldéhyde, j'ai repris ces expériences sur une plus grande échelle et ai étendu la série des nouveaux alcools en utilisant des homologues de l'iodure magnésium-éthyle. De plus, comme M. DELÉPINE avait obtenu accidentellement son oxycarbure sans préciser les circonstances de sa production, j'ai cherché les conditions expérimentales qui permettent d'obtenir à volonté l'alcool ou le carbure éthylénique correspondant. En examinant la quantité de réactif organo-magnésien utilisée dans les réactions, on peut même en tirer des arguments pour l'existence d'une fonction éther-oxyde. En effet, si ce second atome d'oxygène était alcoolique, il réagirait de suite avec le dérivé organo-magnésien R.MgX en donnant le carbure d'hydrogène saturé correspondant RH et il n'y aurait d'alcool secondaire engendré qu'après cette destruction. Or, avec 1 mol. 1/4 d'or-

gano-magnésien seulement, on a production de plus de la moitié de l'alcool prévu; le second atome ne réagit donc pas, il est oxydique.

Les alcools en question s'obtiennent à la façon ordinaire en faisant réagir à la température ambiante, l'aldéhyde en solution éthérée sur les composés halogénoalcoylmagnésiens. Ces alcools sont éthérifiables par l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium.

J'ai pu obtenir l'alcool $C_9H_{16}O_2$ ou $C_7H_{11}O.CH(OH)CH_3$ liquide d'odeur agréable bouillant à 107°-109° sous 14 mm.

L'éther acétique $C_{11}H_{18}O_3$ ou $C_7H_{11}O.CH(CO_2CH_3).CH_3$ Eb. 109°-112° sous 15 mm.

L'alcool secondaire $C_{10}H_{18}O_2$ ou $C_7H_{11}O.CH(OH).C_2H_5$ liquide épais légèrement jaunâtre, d'odeur agréable, bouillant à 125°-130° sous 21 mm.

L'éther acétique $C_{12}H_{20}O_3$ ou $C_7H_{11}O.CH(CO_2CH_3)C_2H_5$. Eb. 129°-130° sous 23 mm.

L'alcool secondaire $C_{11}H_{20}O_2$ ou $C_7H_{11}O.CH(OH).C_3H_7$ iso. Eb. 118°-125° sous 22 mm.

L'éther acétique $C_{13}H_{22}O_3$ ou $C_7H_{11}O.CH(CO_2CH_3).C_3H_7$ iso. Eb. 119°-122° sous 13 mm.

L'alcool secondaire $C_{12}H_{22}O_2$ ou $C_7H_{11}O.CH(OH).C_4H_9$ iso. Eb. 127°-133° sous 13 mm.

L'éther acétique $C_{14}H_{24}O_3$ ou $C_7H_{11}O.CH(CO_2CH_3)C_4H_9$ iso. Eb. 130°-132° sous 14 mm.

L'alcool secondaire $C_{13}H_{24}O_2$ ou $C_7H_{11}O.CH(OH)C_5H_{11}$ iso. Eb. 144°-150° sous 15 mm.

L'éther acétique $C_{15}H_{26}O_3$ ou $C_7H_{11}O.CH(CO_2CH_3)C_5H_{11}$ iso. Eb. 143°-145° sous 13 mm.

Oxycarbures. $C_9H_{14}O$ ou $C_7H_{11}O.CH = CH_2$:

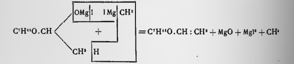
```
             CH
       CH²╱    ╲CH — CH = CH²
 CH³ — CH ╲    ╱CH.CH³
              O
```

La rectification de l'alcool $C_9H_{16}O_2$ à feu nu est impossible; elle se

produit avec un crépitement continuel, par suite de la déshydratation de l'alcool. La déshydratation au bain d'huile à 190° permet d'isoler du carbure par une rectification appropriée. L'oxycarbure bout à 168° et est manifestement plus odorant que l'alcool.

Il est préférable de chercher à produire directement cet oxycarbure au cours de la réaction de l'aldéhyde sur l'iodure de magnésium-méthyle.

Il m'a semblé naturel de penser qu'un excès de dérivé organo-magnésien produirait l'action déshydratante désirée. Les composés organo-magnésiens, en se décomposant par l'eau en carbures et MgI.OH, sont susceptibles d'emprunter l'eau nécessaire à leur décomposition à des combinaisons plus complexes. On peut émettre l'hypothèse qu'une deuxième molécule d'iodure de magnésium-méthyle réagisse sur la combinaison complexe issue de l'union de l'aldéhyde avec une première molécule du dérivé organo-magnésien. Il en résulterait le carbure éthylénique, de la magnésie, de l'iodure de magnésium et du méthane :



Une deuxième façon d'interpréter la formation du carbure éthylénique consiste à admettre qu'au moment de la décomposition par l'eau en quantité insuffisante, ce soit la combinaison complexe qui réagisse la première en donnant l'alcool secondaire auquel le composé organo-magnésien en excès emprunterait l'eau pour sa décomposition.

$$C^7H^{11}O.CH\langle{}^{OMgI}_{CH^3} + CH^3MgI + H^2O = C^7H^{11}O.CH(OH).CH^3 + MgI(OH) + CH^3MgI$$

$$C^7H^{11}O.CH(OH).CH^3 + CH^3MgI = C^7H^{11}O.CH : CH^2 + MgI(OH) + CH^4$$

Si l'on fait réagir l'iodure de méthyle-magnésium dans la proportion de 2 mol. 1/2 pour 1 mol. d'aldéhyde, et qu'après avoir chauffé pendant une demi-heure on décompose par l'eau de fusion d'un

morceau de glace, on obtient un mélange de carbure et d'alcool dont le poids est égal à celui de l'aldéhyde employé.

Par distillation fractionnée dans le vide, il est possible d'isoler un quart de mélange total qui représente le carbure $C^7H^{11}O.CH:CH^2$. Après plusieurs rectifications dans le vide, on a un liquide incolore, très mobile, réfringent, doué d'une odeur forte, pénétrante, agréable, d'une saveur spéciale, chaude, camphrée et menthée à la fois, différente de celle de son homologue supérieur.

Il bout à 59-63° sous 18 mm.

La densité de ce corps est, comme il convient, bien inférieure à celle de l'alcool dont il est issu ; de plus, il se distingue, par sa mobilité, de l'alcool qui est très visqueux.

L'anhydride acétique, en présence d'acétate de sodium, le laisse presque inaltéré ; l'oxygène qu'il contient est donc bien oxydique, c'est-à-dire fait partie d'une fonction éther-oxyde.

Oxycarbure $C^{10}H^{16}O$ ou $C^7H^{11}O.CH = CH - CH^3$.

```
              CH
        CH²╱  ╲╲C — CH = CH — CH³
CH³ — CH│      │CH — CH³
          ╲  ╱
           O
```

Ce corps, qui se forme difficilement quand on soumet l'alcool secondaire correspondant à l'action des déshydratants tels que l'acide oxalique desséché ou le bisulfate de potassium, avait été obtenu accidentellement par M. Delépine dans une préparation d'alcool secondaire. J'ai pu l'obtenir de nouveau en employant un excès d'organo-magnésien et en prolongeant le contact pendant plusieurs jours avant de décomposer par l'eau. On voit donc que, selon les conditions expérimentales, on peut obtenir à volonté, soit l'alcool, soit le carbure, soit un mélange des deux.

L'oxycarbure est un liquide incolore, très mobile, doué d'une odeur forte, menthée et anisée, de saveur spéciale sucrée comparable à celle de l'essence d'anis. Il bout à 82-84° sous 18 mm. Il résiste à l'acétylation.

b) *Oxycarbures saturés dérivés de l'aldéhyde* $C^8H^{12}O^2$.

```
             CH²
      CH² /     \ CH — R
CH³ — CH  \     / CH — CH³
             O
```

Oxypentanes

Etant donné le squelette de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$, on pouvait espérer arriver à la saturation de la double liaison du noyau hétérocyclique dans les dérivés tels que les alcools secondaires ou les carbures éthyléniques correspondants et obtenir des alcools ou des carbures du noyau hétérocyclique saturé.

J'ai eu encore recours pour cette opération à la méthode d'hydrogénation catalytique de MM. SABATIER et SENDERENS. Mais malheureusement, cette méthode qui présente une si grande généralité dans les cas des fonctions simples, a fourni des résultats plus complexes qu'à l'ordinaire par suite de déshydratations venant altérer le caractère fonctionnel des produits primordiaux.

Ainsi, en soumettant à l'hydrogénation par l'hydrogène en présence de nickel réduit un oxycarbure éthylénique et un alcool secondaire, j'ai obtenu dans les deux cas un oxycarbure saturé. Le résultat donné par le carbure est rationnel, les carbures s'hydrogénant facilement dans les conditions expérimentales choisies. Par contre, les résultats obtenus avec l'alcool secondaire m'ont plutôt déçu ; j'espérais saturer la double liaison et avoir une autre série d'alcools qu'il eût été intéressant de mettre en parallèle avec les alcools primitifs ; en outre, j'aurais tenté la préparation par déshydratation d'une nouvelle série de carbures-oxydes différant par deux atomes d'hydrogène en plus des carbures-oxydes déjà étudiés, c'est-à-dire saturés dans le noyau, avec une liaison éthylénique dans la chaîne latérale ; mais l'hydrogénation de l'alcool secondaire s'est effectuée avec une déshydratation concomitante, si bien que je suis arrivé au même produit que dans le cas de l'hydrogénation du carbure-oxyde. L'opération présentait cependant un avantage, puisqu'elle évitait une manipulation désastreuse, la préparation de l'oxycarbure éthylénique en partant de l'alcool.

L'équation de la réaction est donc :

$$C^7H^{11}O.CHOH.CH^3 + 2\ H^2 = C^7H^{13}O.CH^2.CH^3 + H^2O.$$

En présence de ce résultat, j'ai songé à utiliser le procédé que M. Darzens a donné pour préparer les acides saturés en partant des acides non saturés et consistant à soumettre à l'hydrogénation catalytique en présence de nickel, les éthers de ces acides ; la fonction éther n'est pas touchée.

Le problème que j'envisageais était du même ordre ; j'espérais, en opérant avec un éther-sel dans lequel la double liaison serait dans la molécule de l'alcool au lieu d'être dans la molécule de l'acide, obtenir également l'éther-sel saturé. La saponification de ce dernier m'aurait donné les alcools cherchés.

Le résultat n'a pas été celui que j'attendais ; dans ce cas encore, j'ai obtenu l'oxycarbure saturé avec mise en liberté corrélative de la presque totalité de l'acide acétique suivant l'équation :

$$\begin{array}{l} C^7H^{13}O.\underset{\displaystyle |}{CH} - C^2H^3 + 2H^2 = C^7H^{13}O.CH^2.C^2H^5 + CH^3.CO^2H \\ \quad\quad\quad\; O - CO - CH^3. \end{array}$$

Le carbure-oxyde obtenu est incolore, très mobile, d'une odeur menthée identique à celle du composé provenant de l'hydrogénation du carbure-oxyde $C^{10}H^{18}O$; il bout à 79-82° sous 25 mm.

Hydrogénation catalytique de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ [8]

Les phénomènes catalytiques observés dans les chapitres précédents m'ont engagé à hydrogéner l'aldéhyde dimère $C^8H^{12}O^2$ par la méthode de Sabatier et Senderens, pour voir si cet aldéhyde donnerait à la fois l'aldéhyde $C^8H^{14}O^2$ et l'alcool saturé $C^8H^{16}O^2$. L'aldéhyde $C^8H^{14}O^2$ aurait été précieux pour l'obtention de toute une série de composés analogues à ceux dérivés de l'aldéhyde dimère $C^8H^{12}O^2$.

Je n'ai pas obtenu cet aldéhyde, mais seulement un alcool relativement saturé ayant, avec l'aldéhyde primitif, les mêmes relations que l'alcool butylique normal avec l'aldéhyde crotonique.

$$CH^3.CH:CH.CHO \rightarrow CH^3.CH^2.CH^2.CH^2OH$$

Aldéhyde crotonique C^4H^6O → Alcool butylique $C^4H^{10}O$

$$\begin{array}{l} CH^3 - CH.CH^2.CH:C - CHO \\ \quad\quad\; |____ O - CH - CH^3 \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} CH^3.CH.CH^2CH^2.CH.CH^2OH \\ \quad\quad |____ O - CH - CH^3 \end{array}$$

Aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ → Alcool $C^8H^{16}O^2$

Là encore, on voit persister le chaînon oxygéné de l'aldéhyde primitif ; la double liaison est simplement comblée. Dans d'autres chapitres, nous retrouverons des acides contenant toujours cet oxygène, de sorte que nous pouvons le considérer comme aussi permanent que celui des composés furfuraniques ou hydrofurfuraniques.

Hydrogénation de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$. — Comme dans les opérations précédentes, l'oxyde de nickel était réduit au-dessous de 260°. Etant donné le point d'ébullition de l'aldéhyde, j'ai fait la réduction à la température de 175° avec un écoulement assez lent (trois à quatre gouttes à la minute) pour ne pas encrasser le catalyseur. On observe les phénomènes suivants : tout à fait au commencement de l'opération, on perçoit une odeur d'éther de pétrole probablement due au terme ultime de l'hydrogénation ; cette odeur ne tarde pas à faire place à une odeur menthée pénétrante, qui va s'affaiblissant beaucoup avec la durée du fonctionnement de l'appareil. De plus, le liquide qui s'écoule et qui était d'abord formé de deux parties, dont un peu d'eau à la partie inférieure et une couche très mobile au-dessus, devient peu à peu visqueux ; lorsque la période de viscosité est atteinte, ce régime persiste ; il correspond vraisemblablement à une phase d'hydrogénation régulière de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ en alcool $C^8H^{16}O^2$.

Le produit hydrogéné ne contient plus de fonction aldéhydique ou cétonique décelables par l'hydrazine ou la semicarbazide.

Après dessiccation et rectification convenables on peut isoler deux parties principales :

1° Une fraction dont le point d'ébullition s'élève graduellement de 37 à 60° sous 18 mm. ; elle passe surtout entre 55 et 60° ;

2° Une fraction passant à 105-113° sous 12 mm. constituant le produit principal de la réaction : c'est l'alcool $C^8H^{16}O^2$ résultant de la saturation de la double liaison du noyau hétérocyclique et de la transformation de la fonction aldéhyde en fonction alcool.

La composition de la première portion indique un mélange de composés à point d'ébullition, trop voisins pour qu'on puisse les séparer tout au moins avec la faible quantité de produit que j'ai eue à ma disposition. Cette portion est complexe. Elle contient, ainsi que le montrent les analyses ci-dessous, vraisemblablement un oxyde 2-6 de méthylheptane ou triméthyl 1.2.5-oxypentane $C^8H^{16}O$ (II) formé

par la transformation du groupement CHO en CH^3, après saturation de la double liaison ; celui-ci est probablement accompagné des corps $C^7H^{12}O$ et $C^7H^{14}O$. Le premier $C^7H^{12}O$ (III) se formerait par suite du départ de CO sous l'influence du catalyseur ; le second $C^7H^{14}O$ (IV) résulterait de l'hydrogénation du précédent.

```
(I)            CH                          (II)          CH²
         CH² /  \\ CH.CHO                          CH² /  \ CH — CH³
                           →    + H²
CH³ — CH  \     / C.CH³                   CH³ — CH  \    / CH — CH³
             O                                          O

(III)          CH                          (IV)          CH²
         CH² /  \\ CH                              CH² /  \ CH²
                     →        + H²
CH³ — CH  \     / CH — CH³                 CH³ — CH  \    / CH — CH³
             O                                          O
```

On remarque donc que l'hydrogénation s'accompagne de phénomènes complexes, comme je l'ai déjà constaté, à propos d'un corps de structure analogue, l'éthylfurfurylcarbinol $C^4H^3O.CHOH.C^2H^5$.

Alcool $C^8H^{16}O^2$ ou $C^7H^{13}O.CH^2OH$.

```
                CH²
          CH² /    \ CH — CH²OH
CH³ — CH   \      / CH — CH³
                O
```

La fraction 105-113° sous 12 mm. constituée par l'alcool saturé représente environ 80 % de l'aldéhyde employé. L'hydrogénation catalytique au nickel, suivant les principes de MM. Sabatier et Senderens, représente donc un moyen commode de préparation de l'alcool $C^8H^{16}O^2$. Celui-ci est un liquide incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les solvants organiques.

Le carbanile en milieu éthéré ou pyridique, le phénylsénévol en présence de soude ou en suivant la méthode de Roshdestwenski, l'acétylation du sulfo-uréthane huileux obtenu dans les opérations précédentes, le chlorure de diphénylurée, le chlorure de phtalyle en présence de pyridine, l'anhydride phtalique selon la méthode de Haller, la semicarbazide sur l'éther pyruvique selon la méthode

de Bouveault ne donnent pas de dérivés cristallisés permettant l'identification de l'alcool.

J'ai pu cependant obtenir assez aisément les éthers acétiques benzoïque et chlorhydrique qui indiquent bien la fonction alcool.

L'*éther acétique* $C^{10}H^{18}O^{3}$ ou $C^{7}H^{13}O — CH^{2}.O — COCH^{3}$ s'obtient par l'action de l'anhydride acétique et de l'acétate de sodium. C'est un liquide incolore plus mobile que l'alcool, d'une saveur chaude, ensuite très légèrement sucrée, bouillant à 105-110° sous 14 mm. Il ne décolore pas la solution sulfocarbonique de brome.

L'*éther benzoïque* $C^{15}H^{20}O^{3}$ ou $C^{7}H^{13}O.CH^{2}O.CO.C^{6}H^{5}$ a été préparé par l'action du chlorure de benzoyle en présence de pyridine. C'est un liquide incolore, sirupeux, bouillant à 184-185° sous 17 mm.

Ether chlorhydrique $C^{8}H^{15}O.Cl$ ou $C^{7}H^{13}O.CH^{2}Cl$. — M. Darzens a indiqué un procédé pour substituer le chlore à un oxydryle alcoolique basé sur l'action du chlorure de thionyle en présence d'une base tertiaire. J'ai eu recours à cette méthode : on verse lentement une molécule de chlorure de thionyle dans le mélange équimoléculaire de l'alcool et de pyridine desséchée sur de l'anhydride phosphorique. Après une série de traitements appropriés, j'ai pu obtenir l'éther chlorhydrique sous forme d'un liquide incolore d'une odeur vaguement camphrée, bouillant à 82-83° sous 18 mm.

Action de l'acide chlorhydrique sur l'alcool saturé. — L'action de l'acide chlorhydrique sur l'alcool $C^{8}H^{16}O^{2}$ a été tentée à plusieurs reprises dans différentes conditions, dans le but d'obtenir le chlorure correspondant ou encore dans l'espoir d'ouvrir le chaînon oxydique par l'éthérification du glycol dont il est l'anhydride. On obtient toujours un mélange d'éther chlorhydrique et d'alcool inattaqué sans formation de composé di ou trichloré.

Dérivés de l'acide $C^{8}H^{12}O^{3}$, $H^{2}O$ ou $C^{7}H^{11}O.CO^{2}H + H^{2}O$ [8]

CH
CH² ⁄ ＼ C — CO²H
CH³ — CH ＼ ⁄ CH — CH³ + H²O
O

A l'aldéhyde dimère de l'aldéhyde crotonique correspond un acide

solide $C^8H^{12}O^3$ que M. Delépine a préparé, mais dont il n'a décrit que le sel de baryum et l'éther éthylique, plus un dérivé obtenu par l'action de l'iodure d'éthyle-magnésium sur ce dernier éther.

Comme j'avais en vue l'hydrogénation de cet acide, il m'a semblé qu'il serait intéressant d'en faire quelques nouveaux dérivés qui en permissent une identification plus complète.

J'ai été ainsi amené à faire les recherches qui suivent:

En premier lieu, je rappelle que pour la préparation de cet acide, quand on suit le procédé indiqué par MM. Delépine et P. Bonnet, il reste toujours, après séparation de l'acide cristallisé, une assez forte proportion de résidus huileux coolrés; abandonnés pendant longtemps, ces résidus laissent cristalliser avec lenteur toujours le même acide. La présence possible de plusieurs isomères d'après la formule ci-dessus et d'un peu de résines, peut expliquer cette lenteur de cristallisation.

J'ai réussi à utiliser plus rapidement ces résidus en les laissant séjourner au bain-marie pendant plusieurs heures avec une petite quantité d'eau. Au moyen d'eau bouillante, on arrive aisément à séparer l'acide des résines qui se sont insolubilisées par la chaleur. Un autre moyen plus rapide consiste à distiller les résidus dans le vide, la presque totalité des résines reste adhérente au ballon dans lequel on effectue la distillation. L'acide pur bout à 148-150° sous 18 mm.

Sels. — Les sels de l'acide $C^8H^{12}O^3$ (diméthyl. 1.5 oxypentène-2. carbonique-2. cristallisent difficilement. Les solutions aqueuses de sels de sodium et de baryum laissent de vrais vernis transparents en s'évaporant.

M. Delépine a obtenu le sel de baryum $(C^8H^{11}O^3)^2Ba + 4\ H^2O$ cristallisé au moyen de l'alcool absolu bouillant, ainsi que le sel d'argent $C^8H^{11}O^3Ag$.

En raison de la présence d'une double liaison éthylénique dans la formule de l'acide, j'ai préparé le sel de plomb pour voir s'il serait soluble dans l'éther comme ceux des acides éthyléniques.

Le sel de plomb correspondant à la formule $(C^8H^{11}O^3)^2Pb$ a pu être obtenu par digestion au bain-marie avec de l'oxyde de plomb. Il est insoluble dans l'éther. Par l'acide chlorhydrique et l'éther on régénère facilement l'acide qui a servi à sa préparation.

Ethers. — L'éther éthylique avait été préparé par M. Delépine en appliquant la méthode Fischer et Speier à l'acide contenant 1 molécule d'eau d'hydratation.

En traitant l'acide déshydraté par l'alcool saturé d'acide chlorhydrique dans de la glace, j'ai eu une éthérification complète et un meilleur rendement. Il ne se fixe pas d'acide chlorhydrique sur la double liaison. L'éther éthylique obtenu ne contient pas de chlore. C'est un liquide incolore, mobile, d'odeur agréable spéciale, fruitée, bouillant à 107-109° sous 18 mm. Saponifié, il régénère l'acide primitif.

Ether méthylique $C^9H^{14}O^3$ ou $C^7H^{11}O$ — CO^2CH^3. — En employant l'alcool méthylique absolu dans la méthode d'éthérification de Fischer et Speier, j'ai obtenu l'éther méthylique, liquide incolore, mobile, d'odeur agréable fruitée, bouillant à 105-107° sous 30 mm. Saponifié, il régénère l'acide primitif.

Chlorure d'acide $C^8H^{11}O^2Cl$ ou $C^7H^{11}O.CO.Cl$. — L'acide déshydraté par un séjour de vingt-quatre heures dans le vide sulfurique est introduit dans un ballon de Ladenburg, dans lequel on effectuera la distillation. On y ajoute du chlorure de thionyle en excès. La dissolution de l'acide s'effectue à la température ordinaire, avec un dégagement gazeux abondant. Après avoir chauffé au bain-marie pendant une demi-heure, on distille sous pression réduite; le chlorure de thionyle en excès disparaît dans la trompe; ensuite, tout passe vers 100-102°, sous 25 mm.

Le chlorure d'acide obtenu est un liquide incolore provoquant les larmes, s'hydratant complètement dans l'eau, dans l'espace de vingt-quatre heures, en cristaux blancs identiques à l'acide $C^8H^{12}O^3$ primitif. Pendant sa préparation, il n'y a donc pas fixation d'acide chlorhydrique sur la double liaison.

En suivant une technique indiquée par M. Moureu pour les dérivés de l'acide acrylique, le chlorure d'acide $C^7H^{11}O.Cl$ m'a permis de préparer deux corps cristallisés : l'anilide et l'amide.

Anilide $C^{14}H^{17}O^2N$ ou :

```
              CH
         CH²╱   ╲╲C — CO — NH — C⁶H⁵
CH³ — CH²│       │CH — CH³
          ╲     ╱
             O
```

On fait une solution d'aniline dans l'éther anhydre que l'on refroidit à zéro dans la glace. On verse goutte à goutte dans cette solution le chlorure d'acide $C^7H^{11}O.CO.Cl$. dissous dans trois parties d'éther. Il se forme un précipité blanc. On traite par l'acide chlorhydrique dilué qui dissout l'aniline et le chlorhydrate d'aniline. La solution éthérée, évaporée, abandonne l'anilide sous forme de cristaux gras.

Par recristallisation dans la benzine bouillante, on obtient de petits prismes fondant à 119-120°.

Amide $C^8H^{13}O^2N$ ou :

```
                 CH
           CH²╱    ╲C — CO — NH²
CH³ — CH│          │CH — CH³
                ╲ ╱
                 O
```

On sature de gaz ammoniac une solution benzénique de chlorure d'acide au 1/10 contenue dans un ballon soigneusement refroidi par la glace. Le gaz est desséché, d'abord sur de la chaux vive, puis sur de la potasse caustique concassée.

Le tube terminal conduisant le gaz dans la solution benzénique est suffisamment large pour que l'obstruction par le chlorhydrate d'ammoniaque formé dans la réaction ne soit pas possible. On évite une notable élévation de température en maintenant le courant lent et régulier. Lorsque l'odeur persistante d'ammoniaque remplace celle du chlorure d'acide, on arrête le courant gazeux. Le contenu du ballon est porté à l'ébullition et filtré. Par refroidissement, une partie de l'amide se dépose sous forme de petits cristaux très minces. Le chlorhydrate d'ammoniaque resté sur le filtre cède l'amide qu'il retient, par des lavages répétés à la benzine bouillante.

L'amide est purifiée par recristallisation dans la benzine bouillante.

L'amide $C^7H^{11}O.CO\ NH^2$ est inodore, soluble dans l'eau, l'alcool et la plupart des dissolvants usuels. Elle fond à 162°.

Hydrogénation de l'acide $C^8H^{12}O^3$. — En raison de sa stabilité et de sa nature cristalline, l'acide $C^8H^{12}O^3$ devait être un terme de choix dans la série des dérivés de l'aldéhyde $C^8H^{12}O^2$ pour tenter la fixation de deux atomes d'hydrogène sur la double liaison.

L'amalgame de sodium en solution alcaline est sans action sur l'acide $C^8H^{11}O^2$.

J'ai eu recours alors à des procédés d'hydrogénation plus énergiques : le sodium et l'alcool absolu bouillant, puis l'hydrogénation catalytique par l'hydrogène en présence de platine.

Avec le sodium et l'alcool absolu je suis arrivé à obtenir de l'acide hydrogéné liquide mais le rendement n'est pas quantitatif, on retrouve de l'acide inaltéré.

D'une manière générale, l'hydrogénation des composés éthyléniques, peu commode à réaliser par les méthodes anciennes, amalgame de sodium, sodium et alcool absolu, s'effectue, au contraire, facilement par les méthodes catalytiques, au nickel par exemple. Mais cette dernière méthode est inapplicable dans le cas où le composé ne peut résister à la température à laquelle il doit être soumis, ou encore dans le cas des acides qui, attaquant le nickel, empêchent ce dernier d'exercer son action.

Les travaux de Willstaetter et Mayer ont montré que la liaison éthylénique se laisse facilement réduire par l'hydrogène en présence de platine, que cette méthode est utile dans les cas où celle de MM. Sabatier et Senderens n'est pas applicable, et qu'elle se montre active lorsque la plupart des méthodes d'hydrogénation sont restées sans effet.

J'ai donc été amené naturellement à essayer cette méthode sur l'acide $C^8H^{11}O^2$. J'ai employé le mode opératoire indiqué par Lespieau et Vavon pour l'hydrogénation de divers composés éthyléniques et acétyléniques. Le dispositif est des plus simples : on met l'acide en solution éthérée avec du noir de platine préparé selon la méthode de Loew (réduction du chlorure de platine par le formol en milieu alcalin) dans un récipient agité mécaniquement et communiquant avec un gazomètre gradué contenant de l'hydrogène sous une pression sensiblement constante. Ce dispositif a l'avantage de permettre de suivre la réaction à chaque instant par une simple lecture.

L'absorption de l'hydrogène est très rapide au début, puis se ralentit à tel point que plusieurs heures d'agitation ne déterminent que le débit de quelques centimètres cubes d'hydrogène.

Pour réaliser l'hydrogénation complète, les solutions éthérées

étaient décantées sur du platine neuf et soumises à une nouvelle agitation dans une atmosphère d'hydrogène.

Finalement, les solutions éthérées ainsi obtenues étaient neutralisées par la soude en léger excès ; la solution sodique lavée à l'éther était traitée par un acide et épuisée à l'éther. Après évaporation de l'éther au bain-marie, on effectuait la distillation dans le vide.

Acide $C^8H^{14}O^3$ ou $C^7H^{13}O.CO^2H$. — L'acide résultant de l'hydrogénation de l'acide $C^8H^{12}O^3$ est un liquide sirupeux, d'odeur faible particulière, de densité $d^0_4 = 1{,}0233$, $d^{20}_4 = 1{,}0140$, bouillant à 128-133° sous 18 mm. L'acide primitif bout à 148-150° sous la même pression.

Ether éthylique $C^{10}H^{18}O^3$ ou $C^7H^{13}O.CO^2C^2H^5$.

```
                 CH²
            CH² ╱   ╲ CH — CO² — C²H⁵
    CH³ — CH    ╲   ╱ CH — CH³
                  O
```

L'hydrogénation de l'éther éthylique de l'acide par l'hydrogène en présence de platine est, comme celle de l'acide, assez difficile à obtenir d'une manière complète. La saponification des diverses portions de l'éther sel obtenu m'a indiqué la présence d'un peu d'acide $C^8H^{12}O^3$ primitif.

Aussi, pour avoir un produit pur, j'ai préféré appliquer la méthode de Fischer et Speier à l'acide saturé $C^8H^{14}O^3$ en employant de l'alcool éthylique saturé d'acide chlorhydrique à refus. 16 gr. d'acide m'ont fourni 14 gr. d'éther brut. L'éther redistillé est un liquide incolore, mobile, d'odeur agréable ; il bout à 102-106° sous 16 mm.

II. - CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

J'ai groupé sous ce titre un certain nombre de travaux de chimie organique qui ont trait à des substances employées en thérapeutique. On y trouvera mes premières publications, qui constituaient pour moi une sorte de délassement au moment où je préparais ma thèse de doctorat ès-sciences sur un sujet pénible, laborieux et de longue haleine [8].

Iodoéthylate de thiosinnamine ou tiodine [1]

Dans le but d'éviter les inconvénients que présente l'administration de l'iode et les accidents que l'on réunit sous le nom d'iodisme, on a cherché à employer des composés prétendus iodo-organiques.

J'ai eu l'occasion d'étudier l'iodoéthylate de thiosinnamine ou tiodine et les résultats obtenus permettent de préciser la constitution de ce composé.

J'ai montré que le groupe C^2H^5 était lié directement au soufre et non à l'azote.

La tiodine est l'iodhydrate d'une base organique dérivée de l'isosulfourée. Cette base $C^6H^{12}N^2S$ (iminoallylthiocarbamate d'éthyle ou allyliminothiocarbamate d'éthyle) est d'ailleurs susceptible de passer d'une molécule dans une autre. L'iode y est donc à l'état d'iodhydrate et par suite n'y est pas si organiquement lié que le croit l'inventeur, sans toutefois vouloir porter préjudice à ce qui a été publié au sujet des effets thérapeutiques de ce composé [1].

L'iode en thérapeutique. — Action de l'iode sur le tannin et autres substances organiques [2, 28, 30, 38]

De même en ce qui concerne le sirop iodotannique, les différents essais de dosage de l'iode dans ce médicament m'ont montré que la totalité de l'iode du sirop peut être enlevée par l'azotate d'argent. A la suite de mes expériences sur ce sujet, j'ai été le premier à

émettre, en France, l'opinion que le sirop iodotannique, en tant que composé iodé, devait agir comme une solution d'acide iodhydrique [2].

Depuis, de nombreuses expériences très démonstratives ont été faites par M. Goris et ont montré que cette conclusion est exacte, quelle que soit la matière à tanin employée pour la préparation de ce sirop médicamenteux.

C'est cette étude de divers produits iodés qui m'a amené à passer en revue les divers médicaments iodés utilisés en thérapeutique [28, 30, 38].

Dérivé cyanomercurique de l'héxaméthylène tétramine [31, 32, 34, 35, 37, 39]

L'étude de la syphilis au point de vue sérologique devait, dans la suite, m'amener à m'occuper encore de chimie organique pharmaceutique [31].

Les médicaments arsénicaux organiques antisyphylitiques possèdent une toxicité propre qui n'est pas en rapport avec leur teneur en arsenic. Certains produisent des accidents graves d'intoxication que l'on désigne sous le nom de crises nitritoïdes. Or, l'étude de ces composés avait permis à Erlich de faire des déductions intéressantes quant au rôle des groupements chimiques de la molécule, auxquels on attribue aujourd'hui une action pharmacodynamique propre. Le groupement aminé était indispensable. En effet, les cacodylates, dont la teneur en arsenic est beaucoup plus grande que dans les autres composés organiques de l'arsenic utilisés, mais qui sont dépourvus de groupement aminé, n'ont guère d'efficacité dans le traitement de la syphilis.

En tenant compte, d'une part, des déductions chimiothérapeutiques précédentes et, d'autre part, sur ce que l'élément mercure conserve, au contraire de l'arsenic, sa spécificité dans toutes ou la plupart de ses composés, nous avons été amenés à proposer comme médicament antisyphilitique le dérivé semi-hexaméthylène tétraminé du cyanure de mercure (combinaison de deux molécules de cyanure de mercure et d'une molécule d'hexaméthylène tétramine). Le dérivé en question est cristallisé, soluble dans l'eau, stérilisable sans altération, n'est pas décomposé par le chlorure de sodium et, par consé-

quent, ne donne pas au contact des humeurs de l'organisme du chlorure mercurique, si corrosif pour les tissus. Le mercure y est dissimulé vis-à-vis de l'ammoniaque comme dans tous les organiques [32, 34, 35].

Dans ce composé, l'hexaméthylènetétramine a un rôle analogue à celui qu'elle joue dans le diphénate d'uroformine de MM. Tiffeneau et Bouchereau, l'action corrosive du sel de mercure est considérablement diminuée et l'action thérapeutique augmentée. A doses de mercure égales, l'injection intraveineuse du dérivé cyanomercurique de l'uroformine ne donne pas lieu aux phénomènes que l'on constate fréquemment avec le cyanure de mercure lui-même (action sur l'endothélium veineux, escarres, suffocations, diarrhées sanglantes) [39].

M. Spillmann, doyen de la Faculté de médecine de Nancy, a pu conclure que ce dérivé était un médicament précieux, permettant de réaliser dans des conditions très satisfaisantes le traitement de fond de la syphilis et susceptible de rendre de très grands services dans les cas d'intoxication médicamenteuse [37].

Autres dérivés mercuriques de l'hexaméthylène tétramine [31, 35] (avec M. Beytout)

En dehors du dérivé cyanomercurique de l'hexaméthylène tétramine, nous avons décrit de nouvelles combinaisons [31, 35] de la même base organique avec le sulfate mercurique $(CH_2)_6N_4.SO_4Hg.H_2O$ et avec l'acétate mercurique $(CH_2)_6N_4.(CH_3CO_2)_2Hg$.

Oxygénothérapie [46, 47, 51, 52] (avec M. Agasse Lafont)

Les avantages de l'oxygénothérapie sous-cutanée ne sont plus discutés aujourd'hui. Cette thérapeutique rend des services non seulement dans la médecine d'urgence des asphyxies et des intoxications graves, mais on ne compte plus ses succès remarquables, souvent inespérés, signalés par de nombreux auteurs dans les maladies aiguës.

C'est qu'en réalité l'injection sous-cutanée d'oxygène n'a pas un simple rôle de suppléance, son action est beaucoup plus complexe: elle est, comme le montrent à la fois l'expérimentation et l'observation clinique, d'une part stimulante pour la tonicité cardiaque, l'hé-

matose pulmonaire et la diurèse et, d'autre part, nettement antitoxique, oxydant dans l'organisme et détruisant les toxines microbiennes.

Malgré tous ses avantages, l'oxygénothérapie sous-cutanée n'a pas encore acquis dans la pratique médicale la place qu'elle mérite. C'est que, pour généraliser son emploi, il convient que l'appareillage réunisse le maxmium de simplicité, de sécurité et de précision.

M. AGASSE LAFONT et moi avons proposé [46, 47] un appareil aussi simple que possible, ne nécessitant ni obus d'oxygène ni manomètre et comportant seulement :

1° Un flacon générateur dont le volume peut être réduit à 50 cm., dans lequel l'oxygène est fabriqué et dont on se rend compte de la production grâce à un barboteur compris dans le bouchon même du flacon.

2° Une seringue graduée, en verre, construite spécialement pour recueillir, mesurer et injecter le gaz.

Un bon appareil d'oxygénothérapie doit satisfaire à un certain nombre de conditions primordiales en ce qui concerne la pureté de l'oxygène fabriqué et le maintien de cette pureté jusqu'au moment où on l'injecte dans l'organisme.

Nous sommes arrivés rigoureusement au but désiré en fabriquant extemporanément de l'oxygène pur d'une inocuité absolue, même si on ne le soumet pas au lavage. Pour cela nous avons successivement rejeté la décomposition des peroxydes (peroxyde de sodium, peroxydes alcalino-terreux), ou des persels (permanganate de potassium, persulfates, perborates) en présence d'eau oxygénée plus ou moins concentrée.

Nous avons employé la décomposition catalytique de l'eau oxygénée par les bichromates alcalins sans addition d'acide sulfurique. Les bichromates ont en outre l'avantage de laisser intacts les produits dont on additionne l'eau oxygénée pour la stabilisation de son titre en oxygène.

Le dégagement d'oxygène naissant se fait sous une pression suffisante pour actionner le piston d'une seringue de 100 cmc., dont on peut ainsi suivre et mesurer le remplissage. Cette seringue permet d'injecter avec lenteur et précision exactement la dose jugée nécessaire, suivant la technique habituelle des injections sous-cutanées. On a ainsi un appareil indéréglable et précis, facile à transporter et à faire fonctionner.

III. - CHIMIE TOXICOLOGIQUE

Toxicité comparée de médicaments mercuriels antisyphilitiques [43] (avec M. Beytout)

La différence d'action que nous avions constatée entre le cyanure mercurique et son dérivé semihexaméthylène tétraminé, employés à doses thérapeutiques, est-elle en relation avec une différence dans la toxicité des deux médicaments? L'étude pour répondre à cette question a fait l'objet d'un important mémoire de toxicologie comparée complétant un travail de M. le professeur Attilio Busacca, qui avait montré que le dérivé cyanomercurique de l'hexaméthylène tétramine est moins toxique, tout en conservant intégralement l'action pharmacodynamique du mercure.

Formation d'acide cyanhydrique (action de l'acide azotique et de l'azotate d'argent sur le tanin [4]

Toujours dans le domaine de la toxicologie, nous avons signalé (avec M. Wirth) un mode de formation de l'acide cyanhydrique.

L'oxydation nitrique des matières organiques donne naissance à de l'acide cyanhydrique. A. Gauthier, Berthelot et Delépine ont cité des cas d'oxydation de ce genre. Avec la collaboration de Wirth, j'ai montré que l'oxydation nitrique du tanin engendre de l'acide cyanhydrique dans de notables proportions (2 à 3 % du tanin employé). Cette formation peut être mise facilement en évidence en opérant en présence d'azotate d'argent, qui capte l'acide cyanhydrique au fur et à mesure de sa formation [4].

Nous avons constaté que cette production s'effectue également avec l'acide gallique et nous avons déterminé, d'une part, entre quelles limites l'oxydation nitrique du tanin engendre de l'acide cyanhydrique et, d'autre part, les concentrations à partir desquelles l'acide oxalique remplace l'acide cyanhydrique.

Peut-être les dérivés cyanhydriques des végétaux, dans certains cas, ont-ils pour origine une réaction du même genre, s'effectuant entre tanins et nitrates de l'organisme végétal?

Destruction du phosgène par l'eau et dosage [24]
(avec MM. Delépine et Ville)

J'ai eu l'honneur d'avoir mon nom associé à celui de mon maître, M. Delépine, dans un travail intitulé : « Recherches analytiques sur l'oxychlorure de carbone », composé toxique employé pendant la guerre comme gaz asphyxiant [24].

Nous avons constaté que l'eau détruit rapidement l'oxychlorure de carbone. Si on remplace l'eau par l'acide chlorhydrique concentré, la destruction du phosgène est retardée, bien qu'il n'y ait pas ici réversibilité de la réaction. Des expériences faites nous avons déduit les conditions pratiques de destruction des vapeurs diluées d'oxychlorure échappées avec les gaz résiduels des appareils où on fabrique le phosgène. On peut en éliminer rapidement la majeure partie par circulation à travers des matériaux mouillés, il n'est nécessaire d'avoir recours aux alcalis que pour les dernières traces.

Pour surveiller l'efficacité des tours d'absorption, il importe de pouvoir aisément doser les petits quantités de gaz existant dans l'air, nous avons conseillé un procédé de dosage du chlore à 0 gr. 000,05 près.

Au moyen d'un aspirateur approprié, on fait passer un certain nombre de litres d'air (2 à 5 en 4 à 10 minutes) dans un barboteur contenant 10 c. c. d'une solution ainsi composée : soude normale pure, 10 cc. ; alcool à 95°, 50 cc. ; eau distillée, q. s. pour 100 cc. Après l'aspiration, on extrait le liquide, on rince le barboteur et l'on évapore les liqueurs dans une capsule de platine (ou de porcelaine) au bain-marie ; lorsqu'il ne reste plus que 2 cc. environ de liquide, on ajoute 2 gouttes d'acide acétique et on continue l'évaporation à sec. On redissout le tout dans 2 cc. d'eau ditsillée et on évapore de nouveau à sec pour détruire le biacétate de sodium qui aurait pu se former. Pour ce titrage, on ajoute dans la capsule même 2 cc. d'eau distillée, une goutte de solution de chromate neutre de potassium au dixième, puis de l'azotate d'argent N/40 jusqu'à virage au rouge. On fait un essai à blanc, en employant les mêmes doses de réactif, ordinairement la première goutte de nitrate produit le virage. De nombreux dosages faits à Aubervilliers pendant la guerre ont montré la simplicité et la fidélité de ce procédé.

IV. - CHIMIE GÉNÉRALE

Isomérie et polymérie [9]

Dans l'ouvrage intitulé « Etats isomériques et polymériques des corps composés », qui a fait l'objet de ma thèse d'agrégation, j'ai eu l'occasion d'étudier la question de l'isomérie, si importante en chimie. J'ai envisagé cette question aussi bien en ce qui concerne la chimie minérale que la chimie organique. Pour cette dernière partie, j'ai adopté un schéma original qui facilite l'exposé de la stéréochimie des chaines fermées, en montrant la grande généralité du principe de dissymétrie de Pasteur. On peut facilement expliquer le cas du carbone asymétrique comme un cas particulier de dissymétrie moléculaire, en considérant les chaines ouvertes comme provenant de la rupture de chaines fermées [9].

C'est ainsi que j'ai pu, dans une importante revue des progrès récents en stéréochimie, adopter, avec succès, cette manière de faire qui semble paradoxale au premier abord, mais dont on voit vite les avantages pour exposer les cas difficiles [21].

Enfin, au moment du centenaire de la naissance de Pasteur, j'ai publié quelques réflexions sur l'œuvre chimique de ce grand savant, qui présentent un certain intérêt philosophique [33].

V. - CHIMIE PHYSIQUE

UNE NOUVELLE NOTATION DE L'ACIDITÉ PH. [40]

Tout le monde connaît aujourd'hui l'importance de la notion PH en chimie appliquée et en biologie générale. J'ai cherché à vulgariser cette notion dans le milieu pharmaceutique en exposant les bases fondamentales de cette valeur d'une façon simple et aussi claire que possible [40].

VI. - CHIMIE BIOLOGIQUE ET SÉROLOGIE

Examen microscopique des graisses fécales [25]

L'examen microscopique des graisses fécales, la coloration des graisses, des acides gras, des savons, la distinction de ces derniers au moyen du sulfate de cuivre ont fait l'objet de recherches en collaboration avec M. Agasse Lafont [25].

Chlorurimétrie urinaire [10, 11, 20]

J'ai eu aussi l'occasion de proposer des petits appareils nouveaux ou perfectionnés d'un usage courant en chimie biologique.

On sait que chez tous les sujets atteints d'affections rénales et surtout de néphrite aiguë ou chronique, le dosage des chlorures peut donner les renseignements les plus précieux. Il permet de reconnaître un état d'équilibre ou une anomalie entre l'apport et l'excrétion, ainsi que d'établir la limite de tolérance individuelle pour les chlorures, comme on établit chez un diabétique sa limite de tolérance envers les aliments hydrocarbonés.

Aussi était-il intéressant de chercher un procédé de dosage suffisamment précis pour pouvoir répondre aux exigences de la clinique courante et suffisamment simple pour être exécuté au lit du malade. C'est ce que M. Agasse Lafont et moi avons réalisé en imaginant un chlorurimètre très simple fondé sur la méthode à l'azotate d'argent, mais en utilisant le chromate de potassuim comme indicateur dans des conditions qui évitent les perturbations apportées par la présence des matières albuminoïdes, c'est-à-dire dans les cas où le dosage des chlorures dans l'urine donne le plus d'indications au clinicien [10, 20].

Le chlorurimètre porte également une graduation qui lui permet de doser l'albumine dans les urines, suivant le procédé classique mais peu précis d'Esbach.

Toujours sur le même sujet, MM. Agasse Lafont, Beytout et

moi avons publié une brochure intitulée « L'utilité du dosage des chlorures », où nous exposons le rôle physiologique et pathologique des chlorures dans l'organisme [11].

Uréomètre de précision pour le dosage de l'urée dans le sang [26]

De très nombreux uréomètres existent pour le dosage de l'urée dans l'urine. J'ai imaginé un uréomètre pour faire facilement le dosage des petites quantités d'urée contenues dans le sang. Cet appareil comporte un tube manométrique de petit calibre, muni d'un robinet qui permet de ramener rapidement sous la pression atmosphérique le volume d'azote à mesurer, dont on fait la lecture à 1/100 de centimètre cube près.

Séro-diagnostic de la syphilis [12, 13, 14, 15, 17, 18, 22, 23, 42, 44]

Le sérum sanguin acquiert au cours des maladies infectieuses des propriétés attribuées à la présence de substances hypothétiques désignées sous le nom d'anticorps. Pour le moment, la nature chimique des anticorps nous est inconnue; aussi n'avons-nous guère, à notre disposition, pour leur étude que des méthodes biologiques complexes reposant sur le phénomène de fixation du complément de Bordet et Gengou, dont la méthode de Wassermann semble être la plus importante application.

La profusion de colloïdes que l'on rencontre dans cette réaction permet d'en rapporter le mécanisme mystérieux à des actions de colloïdes dans lesquelles le rôle physique semble plus important que la nature chimique des substances en présence [44].

Le phénomène de précipitation des sérums. — A la base de cette méthode de Bordet-Wassermann, il y a, en effet, un phénomène de précipitation du sérum sanguin par une solution colloïdale (antigène) et cette précipitation diffère selon que le sérum humain est normal ou syphilitique.

J'ai pu montrer le caractère particulier de cette précipitation en réalisant des précipitations plus intenses au moyen du sulfocyanate ferrique, dont l'action est instantanée [15].

La précipitation est variable selon la proportion du sérum et du réactif. Cela tient à ce que le précipité est soluble dans un des constituants qui lui donnent naissance. Si bien que si l'on examine l'action du réactif sur des quantités progressivement décroissantes de sérum (sérum dilué sous volume constant), on ne voit la précipitation que dans certains tubes. Il en résulte que la précipitation ne s'observera que pour certaines proportions de sérums et de réactifs. Ceci constitue un exemple typique d'un phénomène qui présente une grande généralité en biologie et auquel on peut rapporter un grand nombre d'actions. On voit donc que si l'on veut comparer entre eux des précipités obtenus avec différents sérums, il est nécessaire de se placer dans une zone de précipitation et en outre d'opérer pour chaque sérum dans des conditions expérimentales identiques.

Dans de nombreuses publications, j'ai pu montrer les conditions dans lesquelles la précipitation des sérums permet la comparaison d'un sérum normal et d'un sérum syphilitique [13, 14, 22].

Relation entre la précipitation et l'hémolyse. — Le réactif fondamental que l'on emploie dans la réaction de Bordet-Wassermann est une pseudo-solution légèrement opalescente, obtenue par l'introduction goutte à goutte d'une solution alcoolique d'extrait d'organes dans de l'eau salée isotonique vivement agitée.

L'antigène ainsi obtenu ne réagit pas sur le sérum humain normal, mais s'unit aux globulines du sérum syphilitique en donnant naissance à un précipité quelquefois imperceptible à l'œil, mais décelable à l'ultra-microscope. Cette action est encore mise en évidence d'une manière indirecte au moyen d'un système hémolytique constitué par de l'alexine du sérum de cobaye, du sérum de lapin hémolytique antimouton et des globules de mouton.

Dans le cas du sérum normal on a hémolyse ou dissolution des globules rouges de mouton dont l'hémoglobine ainsi mise en liberté colore le liquide. Dans le cas du sérum syphilitique, les globules rouges restent inaltérés et peuvent être rassemblés en un culot au fond du tube à réaction et le liquide surnageant est incolore.

J'ai donc été amené à étudier la relation qui existe entre la précipitation et l'hémolyse en examinant l'influence de précipités organo-métalliques ou organiques sur le fonctionnement du système hémolytique. On peut dire qu'à une augmentation de la précipitation ou

de la floculation correspond une diminution de l'hémolyse. Cependant, il ne faut pas être trop absolu, car l'alexine joue un rôle sélectif vis-à-vis des précipités sériques [15, 16, 23].

Modifications de l'état colloïdal du sérum. — A la base de ces réactions sérologiques, on trouve toujours deux substances colloïdales principales : sérum et antigène. En modifiant l'état colloïdal de l'une ou de l'autre de ces substances, on obtient des répercussions sur le résultat final des réactions à système hémolytique.

J'ai pu modifier l'état colloïdal du sérum en le chauffant ou en le soumettant à l'action du vieillissement. Les résultats sont des plus curieux.

Par exemple, en modifiant l'état colloïdal du sérum par vieillissement, j'ai pu mettre en évidence une transformation régulière sous l'influence du temps des sérums normaux en sérums présentant les caractères des sérums syphilitiques. Le tréponème pâle, microbe de la syphilis, détermine donc dans le sérum des syphilitiques des modifications analogues à celles que l'influence du temps provoque dans le sérum normal [12, 17].

Il semble qu'il y ait là la base d'une différenciation physiologique des états pathologiques et normaux chez un même sujet.

Modifications de l'état colloïdal du réactif antigène. — La modification de l'état colloïdal de l'antigène conduit aux mêmes résultats positifs que l'emploi d'un sérum normal soumis à l'influence du temps.

On voit donc qu'il est possible de tirer les conclusions suivantes [44] :

1° En modifiant par vieillissement l'état colloïdal, soit du sérum à examiner, soit de l'antigène servant de réactif, il est possible de faire donner à la réaction de Wassermann un résultat déterminé à l'avance.

2° Dans une réaction de Wassermann, faite pour appuyer un diagnostic ou surveiller un traitement, les résultats sérologiques dépendent essentiellement de l'ancienneté du prélèvement du sérum et de la préparation de l'antigène.

3° Dans l'union des deux colloïdes : sérum et antigène, le rôle physique semble prédominant.

4° La « codification » de la réaction de Wassermann souhaitée par de nombreux auteurs, pourra être réalisée en codifiant surtout la préparation de l'antigène.

Agglutination des hématies. — Transfusion sanguine Qualités sanguines héréditaires [29, 36, 45]

Dans divers cas d'hémolyse, on observe souvent l'agglutination des hématies. Cette dernière est la première phase de l'hémolyse. J'ai donc étudié les phénomènes d'agglutination, si importants au point de vue de la transfusion sanguine et de la médecine légale (discussion de paternité). J'ai indiqué un procédé rapide et sûr pour la vérification de la compatibilité des sangs [29] basé sur le fait que dans la transfusion sanguine seule est redoutable l'agglutination ou l'hémolyse des globules rouges injectés.

Notons encore en passant que l'agglutination et l'hémolyse ne sont que des différences d'intensité dans l'action d'un même phénomène qui font apparaitre deux phénomènes successifs et différents. On saisit là une nouvelle illustration de la loi générale précitée, à savoir qu'un précipité est soluble dans un excès des constituants.

Ma méthode dispense de l'emploi d'une centrifugeuse et évite l'opération fastidieuse du lavage des globules. Elle consiste essentiellement à faire agir dans des conditions déterminées le sérum du malade sur les sangs citratés et chlorurés convenablement dilués des donneurs éventuels.

Ces phénomènes d'agglutination sont aussi à la base des méthodes qui, utilisant les qualités sanguines héréditaires, permettent des discussions de paternité [36-45].

Action des sérums sanguins les uns sur les autres [56]

On sait qu'il existe des sangs incompatibles et leur étude se ramène à l'observation de l'agglutination des globules de l'un par le sérum de l'autre.

Lorsqu'il s'agit de l'action de deux sérums correspondants à deux sangs incompatibles, rien de bien caractéristique ne se présente à notre observation. Dans quelques cas cependant on constate une légère floculation.

En examinnant des sérums syphilitiques, nous avons pu montrer que le mélange des sérums modifie les propriétés physico-chimiques des sérums constituants.

Un mélange de sérums agissant vis-à-vis d'un réactif précipitant (par exemple sur l'extrait d'organes désigné communément sous le nom d'antigène) est plus floculant que ne le laisserait prévoir la moyenne obtenue en tenant compte du pouvoir floculant de chaque sérum pris isolément.

Origine d'un sang. — Sérums et antisérums. — Sur la recherche des taches de sang en médecine légale [41] (avec M. Ricardoni)

Les méthodes chimiques proprement dites, basées sur les propriétés de l'hémoglobine, se montrent insuffisantes pour envisager le problème de l'espèce, c'est-à-dire pour diagnostiquer l'origine du sang. Il faut avoir recours à une méthode biologique basée sur les propriétés acquises par le sang des animaux auxquels on a injecté le sang à caractériser. Cette méthode dite des sérums précipitants spécifiques a trouvé son emploi pour le diagnostic médico-légal des tâches de sang, elle demande l'emploi d'un technique minutieusement réglée.

Avec M. Ricardoni, j'ai fait une revue générale, bien documentée et enrichie d'observations personnelles sur la portée de la méthode, la préparation des sérums précipitants, la technique opératoire, les causes d'échec. Cette revue sera certainement cousultée avec fruit par tous ceux qui peuvent avoir à faire des expertises de ce genre.

Nous avons fait ressortir l'influence des proportions de sérum et d'antisérum pour l'obtention du précipité qui permet de diagnostiquer l'origine du sang et nous citerons parmi nos contributions persionnelles l'influence du chlorure de sodium, sur les précipités. A concentration convenable, le sel favorise la précipitation: à dose excessive 16 pour 1.000 par exemple, il redissout le précipité. L'optium est vers 4, 5 à 5 p. 100. Une solution alcaline faible, chlorurée sodique telle qu'on peut en obtenir en dissolvant des tâches traitées par l'eau de javel dissout également le précipité spécifique.

Méthode de différenciation des sérums pathologiques sur les caractères du sérum cancéreux [57]

Le sérum sanguin est un milieu constitué surtout par des matières albuminoïdes en équilibre avec une certaine concentration en substances salines et en particulier en chlorure de sodium.

Cet équilibre assez stable dans le sérum normal résiste à de petites variations dans la concentration des substances salines ou dans les proportions respectives des deux catégories de constituants. Il n'en est plus de même lorsque le sérum provient d'un individu syphilitique, tuberculeux ou cancéreux.

Avec M. Giquel nous avons proposé une réaction simple pour mesurer le déséquilibre humoral que l'on constate dans ces maladies et qui permet dans une certaine mesure de distinguer le sérum cancéreux.

Cette méthode consiste essentiellement à mesurer photométriquement les différences de floculation qui existent entre le sérum dilué dans une certaine proportion d'eau distillée et le sérum additionné d'une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1.000.

Nos expériences nous amènent aux remarques et conclusions suivantes.

Il est curieux de constater que des maladies aussi différentes que la syphilis, la tuberculose et le cancer sont caractérisées par un déséquilibre sérique analogue. Ceci explique les résultats bien connus observés dans les méthodes de séro-diagnostic de la syphilis et de la tuberculose dans lesquelles la moindre variation de sensibilité du réactif antigène vient fausser la spécificité.

Les différences d'intensité de ces floculations viennent à l'appui de l'hypothèse d'après laquelle la syphilis et la tuberculose formeraient « le lit du cancer ».

Un résultat élevé supérieur à 10 dans les conditions expérimentales décrites est en faveur du diagnostic de cancer.

Séro-diagnostic du cancer. — Pouvoir réducteur du sérum cancéreux [49-50]

MM. Thomas et Binetti ont cru pouvoir distinguer le sérum cancéreux du sérum normal d'après la rapidité avec laquelle le bleu

de méthylène est décoloré par le mélange du sérum avec un extrait de tumeur cancéreuse. Nous avons étudié avec MM. MONDAIN et BECK le mécanisme de cette réaction. Nos expériences nous ont montré que le sérum cancéreux frais n'a pas de pouvoir réducteur propre sur le bleu de méthylène. Cette décoloration est due à une action microbienne. Les microbes nécessaires à la réaction sont apportés par l'extrait néophasique lequel tout de suite après la tyndallisation, ne contient que des spores ayant résisté, mais qui ne tardent pas à végéter dans ce milieu. La rapidité de la décoloration du bleu de méthylène n'est jamais proportionnelle à la quantité de sérum cancéreux, mais bien au contraire à la quantité de l'extrait néoplasique, c'est-à-dire au nombre de microbes. La réduction du bleu de méthylène et sa transformation en leucobase semble due à la fois à l'activité du plasma bactérien et à celle de sécrétions microbiennes.

REMARQUES SUR LE DOSAGE DES ALBUMINES DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN [53]

Les expériences décrites dans ce mémoire démontrent l'imperfection des méthodes de dosage des matières albuminoïdes et mettent en évidence deux faits qui présentent une grande généralité.

1° L'action dissolvante du chlorure de sodium dans certains précipités d'albumines.

2° Lorsqu'au cours d'une réaction biologique, nous avons production d'un précipité dans la composition duquel entrent des matières albuminoïdes, le précipité formé ou le floculat disparaît sous l'action d'un excès de réactif (c'est-à-dire d'un des constituants qui lui ont donné naissance).

RÉSISTANCE DES GLOBULES SANGUINS SOUMIS A L'ACTION DE L'OXYDE DE CARBONE [58]

Nous nous sommes demandés quelle pouvait être la répercussion sur la résistance globulaire lorsque l'hémoglobine des globules sanguins était transformée en carboxyhémoglobine.

Des expériences faites sur des hématies, provenant soit de sang de mouton, soit de sang humain, nous ont montré que les transformations chimiques de l'hémoglobine en carboxyhémoglobine, et réciproquement, sont accompagnées de modifications inverses dans la résistance globulaire vis-à-vis de l'eau distillée.

Ces expériences viennent à l'appui de l'efficacité de la méthode thérapeutique préconisée en France par MM. Balthazard, Nicloux et Legendre, consistant dans le traitement des intoxiqués par l'oxyde de carbone au moyen de l'oxygène. Le globule sanguin altéré par l'oxyde de carbone est, en effet, susceptible de régénération. Il reprend de ce fait la résistance qu'il avait perdue en partie.

La transformation de l'hémoglobine en carboxyhémoglobine est sans effet sur l'action hémolytique des antisérums spécifiques.

Analyse du sang [42]

Mes recherches sérologiques et ma charge d'un cours complémentaire de chimie biologique m'ont décidé à écrire un livre sur l'examen du sang. En laissant de côté l'histologie et la bactériologie, j'ai été amené à une conception originale du sujet et j'ai pu faire un guide pratique pour l'analyse du sang aux points de vue biologique, chimique, toxicologique et médico-légal. Il me suffira de citer les termes de M. le professeur Desgrez dans son rapport sur l'attribution du prix Mège (C. R. Acad. Sc., t. **181**, p. 996, 1925).

« Cet ouvrage offre ce premier mérite de réaliser une œuvre de bon enseignement.

« A la suite des notions nécessaires à la compréhension des méthodes analytiques. M. Douris présente un exposé clair de ces techniques, en fixe le choix par de judicieuses critiques dans l'interprétation des résultats.

« Pour quelques questions importantes, l'auteur en a fait une étude personnelle originale, dont les résultats théoriques ou pratiques, apportent une utile contribution à la connaissance des sujets étudiés ».

VII. - DIVERS

D'autres publications n'ont pu trouver place dans les précédentes rubriques. Je citerai une revue sur les Bactéries et les médicaments antiseptiques [19]. Un article sur les fêtes du VII Centenaire de l'Université de Padoue [27]. Une dizaine de thèses de Doctorat en pharmacie ont été faites sous ma direction.

TABLE DES MATIÈRES

Aperçu général

Titres

Travaux

Résumé des Travaux